Stoffwechsel-Untersuchungen am Cortex Cerebri der Katze unter Hypercapnie

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Chemie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
URSULA SCHINDLER, geb. Gehr
aus Entringen

1974

74 144

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0018

Stoffwechsel-Untersuchungen am Cortex Cerebri der Katze unter Hypercapnie

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Chemie
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
URSULA SCHINDLER, geb. Gehr
aus Entringen

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Januar 1974

Dekan: Prof. Dr. E. Bayer

1. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Betz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Metzner

aku-Fotodruck, 86 Bamberg, Färbergasse 8 R

Herrn Professor Dr. E. Betz möchte ich danken für die Überlassung des Themas, für die großzügige Förderung meiner Arbeit und für viele sachkundige Anregungen.

Herrn Dozent Dr. L. Flohé, Physiologisch-Chemisches Institut Tübingen, danke ich für das Interesse an meiner Arbeit und für wertvolle Diskussionen.

Mein Dank gilt ferner Frau R. Piskorić, die mich bei der Blut- und Liquoranalyse unterstützte.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	5
2.1.	Chemikalien	5
2.2.	Operation der Tiere	7
2.3.	Versuchsdurchführung	10
2.3.1.	Kontroll-Tiere	10
2.3.2.	Hypercapnie-Tiere	11
2.3.3.	"recovery"-Tiere	12
2.4.	Aufarbeitung der Gewebsproben	13
2.5.	Enzymatische Analyse	14
3.	Ergebnisse	21
3.1.	Kontroll-Tiere	21
3.1.1.	Blutgase und Liquorgase	21
3.1.2.	Plasma- und Liquorelektrolyte	23
3.1.3.	Metabolite (Kontrollwerte)	23
3.2.	Hypercapnie-Tiere	33
3.2.1.	Blutgase und Liquorgase	33
3.2.2.	Plasma- und Liquorelektrolyte	35
3.2.3.	Metabolite	39
3.2.4.	EKG und EEG	48
3.3.	"recovery"-Tiere	50
3.3.1.	Blutgase und Liquorgase	50
3.3.2.	Plasma- und Liquorelektrolyte	53
3.3.3.	Metabolite	54
3.3.4.	EKG und EEG	61
4.	Diskussion	64
5.	Zusammenfassung	81
6.	Literaturverzeichnis	83
Anhang:	Tabelle I A	98
	Tabelle II A	109
	Tabelle III A	112
	Tabelle IV A	117

Abkürzungen

ADP	Adenosin-5'-diphosphat
Ald	Aldolase
c-AMP	cyclisches Adenosin-3¦5'-monophosphat
AMP	Adenosin-5'-monophosphat
$APAD^+$	Acetylpyridin-adenin-dinukleotid, oxidiert
Asp	Aspartat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
CL	Citrat-Lyase
CPK	Creatinkinase
Cr	Creatin
CrP	Creatin-phosphat
EDTA	Äthylendiamin-tetraacetat
FDP	Fructose-1.6-diphosphat
F6P	Fructose-6-phosphat
GAPDH	Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase
GDH/TIM	Glyerin-3-phosphat-Dehydrogenase/Triose-Isomerase
GlDH	Glutamat-Dehydrogenase
Glu	Glutamat
Gluc	Glucose
GOT	Glutamat-oxalacetat-Transaminase
G6P	Glucose-6-phosphat
G6PDH	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase
HK	Hexokinase
α-Ketogl	α-Ketoglutarat
Lac	Lactat
LDH	Lactat-Dehydrogenase
MDH	Malat-Dehydrogenase
MK	Myokinase
NAD^+	Nicotinamid-adenin-dinukleotid, oxidiert
NADH	Nicotinamid-adenin-dinukleotid, reduziert
$NADP^+$	Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat, oxidiert
PEP	Phosphoenolpyruvat
3-PG	3-Phosphoglycerat

PGI	Phosphogluco-Isomerase
PFK	Phosphofructokinase
PGK	Phosphoglycerokinase
PK	Pyruvatkinase
Pyr	Pyruvat
TRA	Triäthanolamin-hydrochlorid
ΣAd	Summe der Adenin-nukleotide
ΣCr	Summe der Creatine

$$E.C.P. = \frac{ATP + 0{,}5\ ADP}{\Sigma Ad}$$

$$K' = \frac{ATP \times Cr}{ADP \times CrP}$$

(Massenwirkungs-Quotient der Creatinkinase-Reaktion)

art.	arterielles Blut
$AVDO_2$	arterio-cerebralvenöse Sauerstoffdifferenz
CSF	Liquor cerebrospinalis
c.venös	cerebralvenöses Blut
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
NL	Raumluft-Beatmung
pO_2	Sauerstoff-Partialdruck
pCO_2	Kohlendioxid-Partialdruck

1. EINLEITUNG

Veränderungen der CO_2-Spannung im Organismus verursachen ausgeprägte Änderungen der cerebralen Funktionen. Die Wirkung des CO_2 ist deshalb von besonderem Interesse, da es eines der wichtigsten Stoffwechsel-Endprodukte und gleichzeitig ein bedeutendes Puffer-System des Körpers ist. 1936 untersuchten BREMER und THOMAS den Einfluß von erhöhten CO_2-Konzentrationen in der Atemluft auf die elektrische Aktivität des Gehirns in "cerveau isolé"-Präparationen der Katze. Die Inhalation von 5 % CO_2 bewirkte eine leichte Zunahme der Frequenz des langsamen Elektrocorticogramms. Die weitere Erhöhung der CO_2-Konzentration auf 20 % vergrößerte die mittlere Frequenz und verringerte die Amplitude der Wellen. Diese Effekte wurden von GERARD et al. (1936) und DELL und BONVALLET (1954) bestätigt und als eine durch die Aktivierung der formatio reticularis bedingte Aktivierung des EEG erklärt. In akuten Versuchen wurden die initialen schnellen Frequenzen und kleinen Amplituden bei höheren CO_2-Konzentrationen durch generalisierte, rhythmische Delta-Wellen mit hoher Amplitude und einer Frequenz von 3 c/s ersetzt (MORRICE, 1956). Eine weitere Erhöhung der CO_2-Konzentration führte schließlich zum vollständigen Verschwinden der elektrischen Aktivität des Gehirns (KORNMÜLLER und NOELL, 1944; POLLOCK, 1949; GYARFAS und POLLOCK, 1952; GELLHORN, 1953; IVANOV, 1963; WYKE, 1963; MATTSON et al., 1972).

SWANSON et al. (1958) fanden, daß akute Änderungen des arteriellen pH durch Injektionen von Säuren oder Basen keinen Effekt auf die cerebrale elektrische Aktivität ausüben, wenn nicht gleichzeitig der arterielle pCO_2 verändert wurde. EEG-Veränderungen beim Menschen treten erst bei pCO_2-Werten über 42 mm Hg auf (OTOMO und MIKAMI, 1965). Das EEG wird demnach weniger vom pH des arteriellen Blutes als vielmehr vom pH des Gehirngewebes beeinflußt. In diesem Zusammenhang sollte darauf hingewiesen werden, daß die Erhöhung des arteriellen pCO_2 das effektivste Mittel ist, um das extracelluläre pH innerhalb des Gehirns und das intracelluläre pH der Neuronen zu erniedrigen (WADDELL und BATES, 1969). Jede Substanz, die das pH des Gehirngewebes in situ unter pH 6,7 erniedrigt, unterdrückt die elektrische Aktivität des Cortex. MEYER und GOTOH (1960) führen diese Effekte auf die Unterdrückung des cerebral-neuronalen Stoffwechsels zurück.

WYKE (1963) erhöhte beim Hund schrittweise die CO_2-Konzentration bis zu 80 %. Bei 45-50 % CO_2 verschwand das EEG und mit herkömmlichen Verstärkern konnten keine Wellen mehr aufgezeichnet werden. Das EEG blieb auch bei weiterer Erhöhung der CO_2-Konzentration isoelektrisch. Eine graduelle Reduktion der CO_2-Konzentration führte jedoch wieder zu spontanen EEG-Potentialen, die den jeweiligen CO_2-Gehalten zugeordnet werden konnten. Eine anschließende Beatmung ohne CO_2 führte wieder zu einem EEG, das nach einiger Zeit dem normaler Hunde entsprach.

Die ersten Metabolit-Bestimmungen im Gehirn unter Hypercapnie wurden von BAIN und KLEIN (1949), BAIN et al. (1949), CRAIG (1944) und GURDJIAN et al. (1949) durchgeführt. Mit 30 % CO_2 in der Inspirationsluft fanden BAIN und Mitarbeiter (1949) eine Veränderung der Lactat- und Pyruvat-Konzentrationen im Gehirn, die parallel zu den unter CO_2-Beatmung beobachteten pH-Veränderungen im Blut verliefen. Die Konzentrationen von Glucose, ATP und Creatin-phosphat waren unverändert. GURDJIAN et al. (1949) konnten beim Hund keine Veränderungen im Gehirnstoffwechsel feststellen.

In weiteren Untersuchungen bei der Katze und Ratte mit 10 % CO_2 in der Inspirationsluft wurden außer erniedrigten cerebralen Lactat- und Pyruvat-Konzentrationen (DOMONKOS und HUSZAK, 1959; GRANHOLM und SIESJÖ, 1969; MILLER et al. , 1973; WEYNE et al., 1970; FOLBERGROVA et al., 1972b) auch geringere Glutamat-Konzentrationen (MESSETER und SIESJÖ, 1971; WEYNE et al., 1973; FOLBERGROVA et al., 1972b) und eine verminderte Glucose-Utilisation gefunden (DOMONKOS und HUSZAK, 1959; KOGURE et al., 1973).

CO_2-Konzentrationen (40-70 %), die zu einem isoelektrischen EEG führten, verursachten einen Abfall der CrP-Konzentration bei gleichbleibenden oder erhöhten ATP-Konzentrationen (BETZ et al., 1969 a und b; SCHINDLER et al., 1971/1972). Am Ende eines einstündigen isoelektrischen EEG, das durch die Beatmung mit 70 % CO_2 hervor-

gerufen worden war, fanden SCHLOTE et al. (1970) einen spongiösen Zustand vor allem in der 1. und 3. corticalen Schicht des Katzengehirns, der durch geschwollene postsynaptische Dendriten gebildet wurde. Die Ursache dieser Dendritenschwellung ist noch nicht geklärt.

Bisher lagen keine breit angelegten Untersuchungen des Energiestoffwechsels im Gehirn der Katze bei Beatmung mit hohen CO_2-Konzentrationen vor. Die meisten Autoren beschränkten sich auf die schwerpunktmäßige Untersuchung einzelner Metabolitgruppen (z.B. energiereiche Phosphate, Lactat und Pyruvat, einzelne Aminosäuren) unter niedrigen CO_2-Konzentrationen.

In dieser Arbeit sollte deshalb ein umfassender Überblick über den Status des Energiestoffwechsels im Katzencortex unter Einbeziehung des Elektrolyt-Haushalts unter Hypercapnie-Bedingungen gegeben werden, die zu einem isoelektrischen EEG führen.

2. MATERIAL und METHODEN

2.1. Chemikalien

Von der Firma Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim, verwendete ich:

Aldolase aus Kaninchenmuskel	(9 U/mg Protein)
Citrat-Lyase aus Aerobacter aerogenes	(8 U/mg Protein)
Creatinkinase aus Kaninchenmuskel	(25 U/mg Protein)
Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase aus Hefe, Reinheitsgrad I	(350 U/mg Protein)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase aus Schweineherz	(200 U/mg Protein)
Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase aus Kaninchenmuskel	(80 U/mg Protein)
Glycerin-3-phosphat-Dehyrogenase / Triose-Isomerase aus Kaninchenmuskel	(1:12, spez. Akt.)
Hexokinase aus Hefe	(140 U/mg Protein)
Lactat-Dehydrogenase aus Kaninchenmuskel	(550 U/mg Protein)
Malat-Dehydrogenase aus Schweineherz (mitochondrial)	(1100 U/mg Protein)
Myokinase aus Kaninchenmuskel	(360 U/mg Protein)
Phosphogluco-Isomerase aus Hefe	(350 U/mg Protein)
3-Phosphoglycerokinase aus Hefe	(450 U/mg Protein)
Pyruvatkinase aus Kaninchenmuskel	(200 U/mg Protein)

Acetylpyridin-adenin-dinukleotid, oxidiert, freie Säure

Adenosin-5'-diphosphat, di-Natriumsalz

Adenosin-5'-triphosphat, di-Natriumsalz

ß-Nicotinamid-adenin-dinukleotid I, oxidiert, freie Säure

ß-Nicotinamid-adenin-dinukleotid I, reduziert, di-Natriumsalz

ß-Nicotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat, oxidiert, di-Natriumsalz

Phosphoenol-pyruvat, tri-Cyclohexylammoniumsalz

Triäthanolamin-hydrochlorid

Von der Firma Merck, Darmstadt, wurden verwendet:

Äthylendiamin-tetraacetat, di-Natriumsalz, p.A.

Glycin, p.A.

Glucose, für biochemische Zwecke

KCl, $MgCl_2$, $MgSO_4$ und $ZnCl_2$, alle p.A.

Nembutal^R (Pentobarbital-Natrium) wurde von der Firma Abbott, GmbH, Frankfurt, bezogen.

Sämtliche Lösungen wurden mit bidestilliertem Wasser hergestellt.

2.2. Operation der Tiere

Als Versuchstiere dienten normal ernährte erwachsene Katzen (1,8 bis 3,5 kg) beiderlei Geschlechts. Die Narkose wurde eingeleitet durch eine intraperitoneale Nembutal-Injektion (25 mg/kg). Diese Dosierung bewirkte eine Narkosetiefe, die dem Stadium III,3 bei Narkose des Menschen entspricht (mittelweite Pupillen, erloschene Lid-, Konjunktival- und Cornealreflexe; Licht- und Patellarsehnenreflex erhalten). Nach dem Eintritt der Vollnarkose wurden eine vena femoralis und beide arteriae femoralis katheterisiert, und die Trachea kanüliert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden nach Bedarf kleine Mengen Nembutal venös nachgespritzt. Die mittlere Nembutaldosis betrug 38,2 mg/kg (über den gesamten Versuch berechnet). Nach der stereotaktischen Fixierung des Kopfes wurden beidseitig 4 cm lange und 3 cm breite ovale Stücke der Schädeldecke entfernt (Abb. 1). Hierbei blieb der Knochen zwischen den beiden Hemisphären über dem sinus sagittalis intakt. Die dura mater wurde erst unmittelbar vor der Gewebsentnahme eröffnet.

Zur Gewebsentnahme wurde eine in flüssiger Luft (-190° C) vorgekühlte "Saugstanze" (nach SCHMAHL et al., 1965) in der Gegend des gyrus suprasylvicus aufgesetzt. Das angesaugte Gewebe wurde unmittelbar nach dem Ansaugen mit

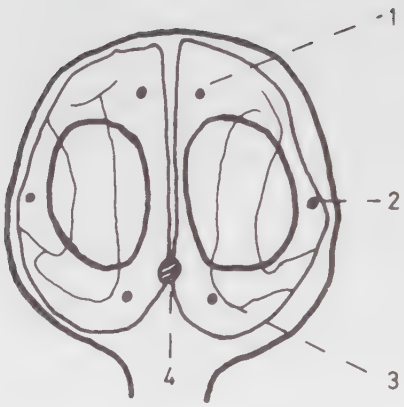

Abb. 1: Schematische Darstellung des Katzenschädels von oben. Zustand nach dem Ende der Operation. Innerhalb der ovalen Löcher ist das Gehirn für die Gewebsentnahme freigelegt. 1, 2 und 3 auf der ipsi- und contralateralen Seite stellen die Bohrlöcher für die EEG-Elektroden dar. Das Bohrloch 4 über dem sinus sagittalis diente zur Entnahme der cerebralvenösen Blutproben.

einem Skalpell vom übrigen Gehirn abgetrennt, und die Stanze mit dem gefrorenen Gewebe sofort in flüssige Luft eingetaucht. Durch das Ansaugen des Gewebes kann das Leidenfrost'sche Phänomen verhindert werden (WOLLENBERGER et al., 1960). Das ist deshalb von besonderer Bedeutung, da die Gewebsproben sehr schnell tiefgefroren werden müssen, um den Metabolitstatus des Gewebes unter in-vivo-Bedingungen erfassen zu können. Jede Verzögerung führt zu ischämischen Veränderungen. Tiefgreifende Ver-

änderungen innerhalb weniger Sekunden Ischämie wurden im Gehirn für die Konzentrationen der Glycolysemetabolite, von CrP und ATP von LOWRY et al., (1964) und FOLBERGROVA et al. (1970) und für die Zwischenprodukte des Citronensäure-Cyclus von GOLDBERG et al. (1966) aufgezeigt.

Der arterielle Blutdruck wurde direkt mit Hilfe eines Statham-Elements (Statham Physiological Pressure Transducer Model No. P32Db, Hato Rey, Puerto Rico) gemessen, das über einen Trägerfrequenz-Meßverstärker (Modell KWS/ II-5 der Firma Hottinger Baldwin Messtechnik GmbH, Darmstadt) verstärkt wurde.

Das EKG (Extremitätenableitungen I, II und III) und die Herzfrequenz wurden kontinuierlich über ein 1-V-Kardioskop und einen Herzfrequenzmesser (Programm 19, Firma Hellige, Freiburg) kontrolliert. Als Elektroden wurden Nadelelektroden verwendet, die in die Extremitäten eingestochen wurden. Zusätzlich wurde das EKG intermittierend mit einem Multiscriptor 9400 THS/T (Firma Hellige, Freiburg) registriert.

Für die EEG-Ableitungen wurden an symmetrischen Stellen auf beiden Seiten des Schädels frontal, parietal und occipital Elektroden angebracht (vgl. Abb. 1). Die bipolare Knochenableitung wurde über einen Zweikanal-µV-AC-Verstärker Vv-95K (Firma Hellige, Freiburg) verstärkt und auf zwei Kanälen des Multiscriptors gleichzeitig mit der EKG-Ableitung II registriert.

pO_2, pCO_2 und pH des arteriellen und cerebralvenösen Blutes (aus dem sinus sagittalis, vgl. Abb. 1) sowie des Liquor cerebrospinalis (aus der cisterna magna) wurden mit einem Blood Micro System BMS 3 (Radiometer, Kopenhagen) in Verbindung mit einem Acid-Base-Analyzer PHM 71 (Radiometer, Kopenhagen) bestimmt.

Der Kalium- und Natrium-Gehalt des Plasmas und Liquors wurde mit einem Flammenphotometer (PMQ II der Firma Carl Zeiss, Oberkochen) bestimmt.

Der Sauerstoffgehalt (in Vol.-%) des arteriellen und cerebralvenösen Blutes wurde mit einem Natelson Microgasometer (Scientific Industries, Inc., Springfield, Mass., USA) bestimmt. $AVDO_2$ (= Vol. % O_2 arteriell minus Vol. % O_2 cerebralvenös) und die Sauerstoff-Utilisation (= $AVDO_2$ / Vol. % O_2 arteriell; in %) wurden daraus berechnet.

2.3. Versuchdurchführung

2.3.1. Kontroll-Tiere

Die Kontroll-Tiere atmeten spontan (ohne Tracheotomie). Eine Stunde nach Beendigung der Operation wurden arterielles Blut und Liquor für die Blut- und Liquorgasanalyse und die Elektrolytbestimmungen entnommen. Bei einzelnen Tieren wurde auch der Sauerstoff-Gehalt im arteriellen und cerebralvenösen Blut bestimmt. Daran anschließend erfolgte die Gewebsentnahme wie unter 2.2. beschrieben.

2.3.2. Hypercapnie-Tiere

Nach Beendigung der Operation wurden pO_2, pCO_2, pH sowie die K^+- und Na^+-Konzentration im Blut und Liquor bestimmt. Die Tiere, die bis zu diesem Zeitpunkt spontan atmeten, wurden danach mit Raumluft beatmet (Atempumpe nach dem Starling-Prinzip der Firma Braun, Melsungen). Die mit Hilfe der Blutgasanalyse kontrollierte Beatmung wurde so eingestellt, daß pH und pCO_2 des arteriellen Blutes mit den Werten unter Spontanatmung übereinstimmten.

Für die CO_2-Beatmung wurden die reinen Gase Sauerstoff und Kohlendioxid im gewünschten Verhältnis in einer Waschflasche gemischt. Die Waschflasche stand mit der Atempumpe und mit einem Oxytest (Firma Hartmann und Braun, Frankfurt) in Verbindung. Mit Hilfe des Oxytests konnte die Zusammensetzung des Gasgemisches über den Sauerstoff-Gehalt bestimmt werden. Die CO_2-Beatmung begann mit 10 % CO_2 + 90 % O_2. Nach 10 min wurden Blutproben für die Blutgasanalyse und Elektrolytbestimmungen entnommen sowie EKG und EEG registriert. Danach wurde mit 20 % CO_2 + 80 % O_2 beatmet. Nach 10 min wurden wieder Blutproben entnommen und EKG und EEG registriert. Die CO_2-Konzentration wurde solange jeweils um 10 % gesteigert bis entweder das EEG isoelektrisch war oder der Blutdruck zu stark abzusinken drohte (in diesen Fällen war das EEG meist nahezu isoelektrisch). Der mittlere Blutdruck durfte nicht unter 70 mm Hg ab-

sinken, um nicht gleichzeitig hypoxische Bedingungen im Gehirn zu erhalten. Im Mittel wurde die CO_2-Konzentration bis zu 40 % CO_2 in O_2 gesteigert. Die niedrigste CO_2-Konzentration bei der Entnahme betrug 30 %, die höchste 50 %; die Mehrzahl der Tiere wurde jedoch mit 40 % CO_2 beatmet. Direkt vor der Gewebsentnahme wurden noch arterielle und cerebralvenöse Blutproben sowie Liquorproben entnommen.

2.3.3. "recovery"-Tiere

Wie bei den Hypercapnie-Tieren wurde in dieser Serie mit Raumluft-Beatmung begonnen. Die sich anschließende CO_2-Beatmung wurde dagegen abgeändert. Vorversuche hatten ergeben, daß Katzen, die sofort mit 40 % CO_2 + 60 % O_2 beatmet wurden, keine wesentlichen Unterschiede im Säure-Basen- bzw. Metabolit-Status zeigten gegenüber Katzen, denen schrittweise bis zu 40 % CO_2 in der Atemluft zugesetzt worden war. Daher wurden in dieser Serie die Tiere sofort mit 40 % CO_2 + 60 % O_2 beatmet. Alle 15 min wurden Blutproben entnommen. EKG und EEG wurden zum Teil öfter registriert. Nach 45 min wurden zusätzlich noch cerebralvenöse Blutproben und Liquorproben für die Gasanalyse und Elektrolytbestimmungen entnommen. Danach wurde die CO_2-Beatmung abgebrochen, und die Tiere weitere 45 min mit Raumluft beatmet. In dieser Zeit erfolgte die Entnahme der Blut- und Liquorproben und die Registrierung von EKG und EEG in

gleichen Zeitabständen wie während der vorangegangenen CO_2-Beatmung. Nach der 45-minütigen Raumluft-Beatmung wurden die Gehirnproben entnommen.

2.4. Aufarbeitung der Gewebsproben

Die in flüssiger Luft gehaltenen Gehirnproben wurden im Kühlraum bei 4° C unter häufigem Begießen mit flüssiger Luft mit einem Zahnarzt-Bohrer (18 000 Upm) äußerlich von Blutresten befreit. Von der Schnittfläche her wurde die gesamte weiße Substanz abgebohrt bis die Gewebsstückchen noch etwa 1 mm dick waren. Da im Bereich der Gewebsentnahme die Dicke der Hirnrinde im Durchschnitt 1,5 bis 2,0 mm beträgt, war damit gewährleistet, daß nur Rindengewebe bei der Analyse erfaßt wird. Die Cortex-Stückchen wurden in einem Prozellan-Mörser unter flüssiger Luft zu einem feinen Pulver zerrieben und nach dem Verdampfen der flüssigen Luft schnell in ca. 3 ml 0,6 N Perchlorsäure (mit bekanntem Gewicht) überführt und gewogen. Im Durchschnitt betrug die Ausbeute pro Katze zwischen 100 und 200 mg Cortex-Gewebe. Nach dem Wiegen wurde das Gewebe in der Perchlorsäure unter Eiskühlung mit dem Ultra-Turrax (TP 18/2 der Firma Janke & Kunkel, Staufen i.Br.) homogenisiert und 15 min bei 4500 Upm in der Kälte zentrifugiert (Gerät der Firma Martin Christ, Osterode, Typ UJ 3). Das Sediment wurde nochmals mit 1 ml 0,3 N Perchlorsäure extrahiert und

zentrifugiert. Die beiden Überstände wurden vereinigt und mit 10 N KOH auf pH 5 - 5,5 gebracht. Der Kaliumperchlorat-Niederschlag wurde abzentrifugiert und der Überstand für die enzymatische Analyse verwendet.
Für die Bestimmung der Blutglucose-Konzentration wurden 0,1 ml arterielles Vollblut in 1,0 ml 0,3 N Perchlorsäure überführt und abzentrifugiert. Der Überstand wurde für die enzymatische Analyse verwendet.

2.5. Enzymatische Bestimmung der Metabolit-Konzentrationen

Sämtliche Bestimmungen wurden bei 340 bzw. 366 nm mit einem PMQ II-Photometer der Firma Carl Zeiss (Oberkochen) mit angekoppeltem Schreiber durchgeführt.

Die Zusammensetzung der Testansätze und die Konzentrationen der einzelnen Komponenten im Testansatz ist in Tab. 1 angegeben. Die Testansätze wurden leicht abgewandelt nach: BERGMEYER et al. (1970) für Glucose; BERGMEYER et al. (1970) für Aspartat; BERNT et al. (1970) für Creatin; BÜCHER und HOHORST (1970) für Frucose-1.6-diphosphat; CZOK (1970) für Glycerat-3-phosphat; CZOK und LAMPRECHT (1970) für Pyruvat, Phosphoenolpyruvat; DAGLEY (1970) für Citrat; HOHORST (1970) für Glucose-6-phosphat und für Lactat; JAWOREK et al. (1970) für ADP, AMP; LAMPRECHT und TRAUTSCHOLD (1970) für ATP; LAMPRECHT et al. (1970) für Creatinphosphat; WITT (1970) für Malat und für Glutamat.

Leerwerte wurden bei den folgenden Reaktionen bestimmt: ADP und AMP, Pyruvat und PEP, 3-PG und Lactat.
Alle Messungen wurden in Halbmikro-Quarzküvetten (MT 4) durchgeführt.

Die Metabolit-Konzentration wurde wie folgt berechnet:

$$c = \frac{\Delta E \times V_K \times V_2 \times V_4}{\Sigma \times V_1 \times V_3 \times V_5 \times d} \quad \mu Mol/g \text{ Frischgewicht}$$

Es bedeuten:

ΔE = gemessene Extinktionsdifferenz

Σ = µmolarer Extinktionskoeffizient für NADH bei 340 nm (6,22 $cm^2/\mu Mol$), für APADH bei 366 nm (9,1 $cm^2/\mu Mol$)

V_K = Küvettenvolumen (ml)

V_1 = Gewebe (g)

V_2 = 0,6 N Perchlorsäure + Gewebe (g)

V_3 = V_2 + 0,3 N Perchlorsäure (g)

V_4 = Volumen nach Neutralisation (ml)

V_5 = Anlaysenvolumen (ml)

d = Schichtdicke der Küvette (cm)

Metabolit	Küvetten-volumen (ml)	Puffer + Zusätze (Konz. im Ansatz)	Enzyme + Coenzyme (Konz. im Ansatz)	Extrakt (ml)
ATP	o,9oo	78 mM TRA o,78 mM EDTA 5,5 mM $MgCl_2$	1,4 mM $NADP^+$ 1,2 mM Glucose 5 µg G6PDH = 1,75 U 2o µg HK = 2,8 U	o,1o
Cr-P	o,925		o,7 mM ADP o,4 mg CPK = 1o U	o,1o
ADP	1,125	53 mM TRA o,53 mM EDTA 165 mM KCl 8,9 mM $MgCl_2$	o,195 mM NADH 1,15 mM PEP 5o µg LDH = 27,5 U 2o µg PK = 1o U	o,4o
AMP	1,135		2o µg MK = 7,2 U	o,4o

Tabelle 1:
Zusammensetzung der Testansätze

Metabolit	Küvetten-volumen (ml)	Puffer + Zusätze (Konz. im Ansatz)	Enzyme + Coenzyme (Konz. im Ansatz)	Extrakt (ml)
Creatin	o,985	76 mM Glycin 37,5 mM KCl 25 mM $MgCl_2$	o,56 mM NADH 3,3 mM ATP 1,3 mM PEP 25 µg LDH = 14 U 5o µg PK = 1o U o,8mg CPK = 2o U	o,o5
Pyruvat	1,o3	29o mM TRA 2,9 mM EDTA	o,14 mM NADH 5 µg LDH = 2,75 U	o,4o
PEP	1,o9	9,2 mM $MgSO_4$ 33 mM KCl	1,2 mM ADP 1o µg PK = 2 U	o,4o

Tabelle 1: Fortsetzung

Metabolit	Küvetten-volumen (ml)	Puffer + Zusätze (Konz. im Ansatz)	Enzyme + Coenzyme (Konz. im Ansatz)	Extrakt (ml)
Glucose	1,o35	87 mM TRA o,87 mM EDTA 4,8 mM $MgCl_2$	1,2 mM $NADP^+$ o,8 mM ATP 5 µg G6PDH = 1,75 U 2o µg HK = 2,8 U	o,o5
G-6-P	1,o45	191 mM TRA 9,5 mM $MgCl_2$	o,5 mM $NADP^+$ 1,25 µg G6PDH = o,4 U	o,5o
F-6-P	1,o55		1 µg PGI = o,35 U	o,5o
FDP	o,915	175 mM TRA 17,5 mM EDTA	o,o36 mM NADH 1o µg GDH/TIM 1o µg Ald = o,o9 U	o,5o

Tabelle 1: Fortsetzung

Metabolit	Küvetten-volumen (ml)	Puffer + Zusätze (Konz. im Ansatz)	Enzyme + Coenzyme (Konz. im Ansatz)	Extrakt (ml)
3-PG	1,o9o	23o mM TRA 2,3 mM EDTA 9 mM $MgSO_4$	o,25 mM NADH 6,5 mM ATP o,1mg GAPDH = 8 U 2o µg GDH/TIM o,1mg PGK = 45 U	o,5o
Lactat	1,o1o	445 mM Glycin 178 mM Hydrazin 2,2 mM EDTA	3 mM NAD^+ 5o µg LDH = 27,5 U	o,1o
Malat	1,oo	5oo mM Glycin 2,5 mM EDTA	o,3 mM $APAD^+$ 2o µg MDH = 22 U	o,1o
Citrat	1,o9o	87 mM TRA o,17 mM $ZnCl_2$	o,2 mM NADH 2o µg MDH = 22 U o,1mg CL = o,8 U	o,1o

Tabelle 1: Fortsetzung

Metabolit	Küvetten-volumen (ml)	Puffer + Zusätze (Konz. im Ansatz)	Enzyme / Coenzyme (Konz. im Ansatz)	Extrakt (ml)
Aspartat	1,21o	6o mM KH_2PO_4 6o mM Na_2HPO_4	o,23 mM NADH 1,6 mMα-Ketogl. 5o µg MDH = 55 U 2o µg GOT = 4 U	o,o5
Glutamat	1,o7o	3o mM KH_2PO_4 3o mM Na_2HPO_4	o,34 mM $APAD^+$ o,2 mg GlDH = 18 U	o,o5

Tabelle 1: Fortsetzung

3. ERGEBNISSE

3.1. Kontroll-Tiere

3.1.1. Blutgase und Liquorgase

In Tab. 2 werden die experimentell bestimmten Mittelwerte der Blutgase aller Tiere (Einzelwerte Tab. I A) mit den bisher veröffentlichten Werten für die narkotisierte und wache Katze verglichen.

pH	pCO_2 (mm Hg)	pO_2 (mm Hg)	Versuchs-bedingung	Autoren
7,31 ± 0,01	24,5 ± 0,8	102,6 ± 1,6	Nembutal	eigene Werte
7,39 ± 0,09	31,5 ± 1,7	97,6 ± 4,1	wach	DEJOURS und LACAISSE, 1971
7,426	32,5	107,6	wach	HERBERT und MITCHELL, 1971
7,38 ± 0,02	29,0 ± 1,0	-	Pentothal	PANNIER et al. 1971
7,37 ± 0,03	26,6 ± 2,6	-	Nembutal	SWANSON und ROSENGREN, 1962

Tab. 2: Arterielle Blutgase der Katze. Da die Blutproben bei allen Tieren kurz nach Beendigung der Operation bei Spontanatmung entnommen wurden, ist es nicht notwendig, bei den eigenen Werten zwischen den einzelnen Serien zu unterscheiden.

Im arteriellen Blut stimmen die Werte für pO_2 gut mit denen der wachen Katze überein. Dagegen sind Unterschiede bei pH und pCO_2 zu erkennen. Es ist anzunehmen, daß die abweichenden Werte auf eine unterschiedliche Probenentnahme zurückzuführen ist. Aus technischen Gründen war es hier nicht möglich, die Proben anaerob zu entnehmen.

Die Ausgangswerte des cerebralvenösen Blutes (Einzelwerte Tab. II A) lassen diese Unterschiede in pH und pCO_2 ebenfalls erkennen: pH 7,25 $\pm$ 0,01, pCO_2 28,9 $\pm$ 1,6 mm Hg und pO_2 43,8 $\pm$ 1,9 mm Hg, verglichen mit den Werten von HERBERT und MITCHELL (1971): pH 7,363, pCO_2 40,8 mm Hg und pO_2 39,1 mm Hg (wache Katze).

Im Liquor wurden folgende mittlere Ausgangswerte gefunden (Einzelwerte Tab. III A): pH 7,45 $\pm$ 0,02, pCO_2 23,0 $\pm$ 0,9 mm Hg und pO_2 81,1 $\pm$ 2,2 mm Hg (SWANSON und ROSENGREN, 1962: pH 7,35 $\pm$ 0,04, pCO_2 31,6 $\pm$ 2,2 mm Hg). Die Differenzen lassen sich auch hier durch die nicht vollständig anaerobe Entnahme erklären.

Für die $AVDO_2$ wurde 6,85 $\pm$ 0,21 % und für die Sauerstoff-Utilisation 54,77 $\pm$ 1,65 % berechnet (Einzelwerte Tab. IV A).

3.1.2. Plasma- und Liquorelektrolyte

Die K^+-Konzentration im Plasma liegt mit 3,086 ± 0,078 mÄq/l im Bereich der in der Literatur beschriebenen Werte für die Katze (2,89 bis 3,55 mÄq/l; AMES et al., 1965; BRADBURY und KLEEMAN, 1967; MacKAY, 1947). Im Liquor ist die K^+-Konzentration niedriger als im Plasma. Der Mittelwert von 2,597 ± 0,026 mÄq/l stimmt ebenfalls sehr gut überein mit den Werten von AMES et al. (1965): 2,66 mÄq/l; BALDY-MOULINIER (1971): 2,60 mÄq/l und BRADBURY und KLEEMAN (1967): 2,67 mÄq/l.

Der Na^+-Gehalt des Plasmas ist mit 159,48 ± 1,25 mÄq/l nur geringfügig niedriger als der des Liquors (163,76 ± 1,12 mÄq/l). Vergleichbare Werte finden sich bei AMES et al. (1965). Für die Einzelwerte siehe Tab. I A und III A.

3.1.3. Metabolite (Kontrollwerte)

Zum Zeitpunkt der Gewebsentnahme waren EKG und EEG normal, und der mittlere Blutdruck lag über 70 mm Hg. Die Ergebnisse in Tab. 3 wurden nicht ausgesucht. Da es sich erst im Laufe der Versuche herausstellte, daß es notwendig war, auch G6P, F6P, FDP, 3-PG, PEP, Malat, Citrat, Aspartat und Glutamat zu bestimmen, sind bei diesen Metaboliten weniger Einzelwerte vorhanden als bei den übrigen.

Die gute Reproduzierbarkeit der Extraktzubereitung zeigt sich in der geringen Streuung der Summen ATP + ADP + AMP und CrP + Cr. Nachfolgend werden die Mittelwerte der eigenen Ergebnisse vom Cortex der Katze (Tab. 3) mit den bisher in der Literatur veröffentlichten Werten für das Gehirn verglichen.

Der hier bestimmte ATP-Gehalt im Cortex der Katze beträgt 1,898 µMol/g. SCHMAHL et al. (1965) veröffentlichten einen Wert von 1,67 µMol/g, GRANHOLM et al. (1969) von 2,13 µMol/g und DÖRING et al. (1970) von 1,60 µMol/g. Im Gesamtgehirn fanden BAIN und KLEIN (1949) 1,50 µMol/g. Die Differenzen beruhen möglicherweise auf unterschiedlich tiefen Narkosen (DÖRING et al., 1970, Katze; SCHMAHL et al., 1965, Katze; GATFIELD et al., 1966, Maus; GOLDBERG et al., 1966, Maus; KING et al., 1967, Maus; MINARD und DAVIS, 1962, Ratte; STRANG und BACHELARD, 1973, Ratte). Dagegen führen NILSSON und SIESJÖ (1970) unterschiedliche Werte auf eine zu langsame Gewebsentnahme zurück.

Der Gehalt an ADP beträgt 0,364 µMol/g, verglichen mit 0,46 µMol/g (SCHMAHL et al., 1965) und 0,29 µMol/g (GRANHOLM et al., 1968, Luminal-Narkose). Ein Wert von 0,9 µMol/g in der Arbeit von BAIN und KLEIN (1949) ist sicher zu hoch und durch die Art der Gewebsentnahme bedingt.

Die AMP-Konzentration wurde zu 0,049 µMol/g bestimmt. Die AMP-Konzentration für die unnarkotisierte Ratte wird mit

Nr.	ATP	ADP	AMP	ΣAd.	ATP/ADP	ATP/AMP	E.C.P.
1	2,241	o,354	o,o38	2,633	6,33o	58,974	o,918
2	1,8o3	o,318	o,o39	2,16o	6,o5o	46,23o	o,911
3	1,93o	o,319	o,o45	2,294	5,67o	42,889	o,9o8
6	2,17o	o,371	o,o37	2,578	5,849	58,649	o,914
7	1,692	o,336	o,o39	2,o67	5,o36	43,385	o,9oo
8	2,o66	o,362	o,o25	2,453	5,7o7	82,64o	o,916
1o	1,975	o,414	o,o64	2,453	4,77o	3o,859	o,889
11	1,762	o,416	o,o72	2,25o	4,235	24,472	o,875
12	2,oo9	o,356	o,o45	2,41o	5,643	44,644	o,9o7
14	1,7o4	o,41o	o,o49	2,163	4,156	34,775	o,882
15	1,862	o,453	o,o6o	2,375	4,11o	31,o33	o,879
16	1,615	o,425	o,o33	2,o73	3,8oo	48,939	o,881
17	1,82o	o,432			4,213		
18	1,944	o,489	o,o24	2,457	3,975	81,ooo	o,891
19	1,55o	o,269	o,o78	1,897	5,762	19,872	o,888
23			o,o61				
24	1,888	o,3o5	o,o55	2,248	6,19o	34,327	o,9o8
26	1,84o	o,274	o,o39	2,153	6,715	47,179	o,918
27	2,118	o,273	o,o42	2,433	7,758	5o,428	o,927
28	1,847	o,374	o,o74	2,295	4,938	24,959	o,886
29	1,854	o,398	o,o65	2,317	4,658	28,523	o,886
3o	2,172	o,299	o,o52	2,523	7,265	41,769	o,939
$\bar{x}$	1,898	o,364	o,o49	2,312	5,373	43,777	o,9o1
	±o,o4o	±o,o14	±o,oo3	±o,o42	±o,244	±3,795	±o,oo3
n	21	21	21	2o	21	2o	2o

Tab. 3: Kontrollwerte der Metabolite und Quotienten im Cortex cerebri der Katze unter Nembutal-Narkose. Einzel- und Mittelwerte in µMol/g Frischgewicht mit Standardabweichungen. Die Quotienten sind dimensionslos. Fehlende Werte wurden nicht bestimmt.

Nr.	Cr-P	Creatin	ΣCr.	CrP/Cr	$K' = \frac{ATP \times Cr}{ADP \times CrP}$
1	4,o11	6,479	1o,49o	o,619	1o,226
2	4,286	5,334	9,62o	o,8o3	7,o56
3	4,838	6,177	11,o15	o,783	7,725
6	4,4o1	7,124	11,525	o,618	9,468
7	3,773	6,229	1o,oo2	o,6o6	8,314
8	4,879	6,929	11,8o8	o,7o4	8,1o5
1o	5,539	7,844	13,383	o,7o6	6,756
11	4,322				
12	5,4o5				
14	4,845	5,164	1o,oo9	o,938	4,43o
15	4,519	5,959	1o,478	o,758	5,42o
16	3,432	6,582	1o,o14	o,521	7,288
17	4,152	7,39o	11,542	o,562	7,498
18	3,8o7	6,4o5	1o,212	o,594	6,265
19	3,275	6,348	9,623	o,516	11,169
23	4,3o6	4,828	9,134	o,892	5,428
24	3,969	6,3o9	1o,278	o,629	9,84o
26	4,715	4,685	9,4oo	1,oo6	6,758
27	4,o41				
28	3,69o	7,178	1o,868	o,514	9,6o6
29	4,2o3	4,699	8,9o2	o,894	5,2o8
3o	4,941	5,93o	1o,871	o,833	6,872
$\bar{x}$	4,334	6,189	1o,483	o,71o	7,459
	∓o,125	∓o,21o	∓ o,246	∓o,o35	∓ o,427
n	22	19	19	19	19

Tab. 3: Fortsetzung

Nr.	Gluc.	G-6-P	F-6-P	FDP
1	2,2o6			
2	3,785			
3	4,149			
6	2,541			
7	2,77o			
8	6,244			
1o	5,645	o,o59	o,o23	o,o3o
11	3,5oo	o,o83	o,o31	o,o41
12	5,292	o,o77	o,o17	o,o27
14	4,394	o,124	o,o31	
15	5,oo5	o,1o9	o,o24	o,o34
16	5,428	o,o84	o,o18	o,o46
17	3,435		o,o11	
18	5,412	o,o81	o,o33	o,o59
19	4,962	o,o67	o,o27	o,o55
23	5,236	o,o95	o,o25	
24	2,649	o,o85	o,o16	o,o44
26	5,494	o,o86		o,o18
27	4,891	o,o79	o,o41	o,o49
28	6,371	o,165	o,o56	o,o38
29	3,858	o,113	o,o31	o,o37
3o	2,348	o,1o4	o,o16	o,o26
$\bar{x}$	4,348	o,o94	o,o27	o,o39
	$\pm$o,275	$\pm$o,oo7	$\pm$o,oo3	$\pm$o,oo3
n	22	15	15	13

Tab. 3: Fortsetzung

Nr.	3-PG	PEP	Pyr	Lac	Lac/Pyr
1					
2			o,165	2,395	14,515
3			o,289	2,37o	8,2o1
6			o,1o8	1,896	17,555
7			o,15o	1,861	12,4o7
8			o,167	1,354	8,1o8
1o	o,o19	o,o14	o,165	1,932	11,7o9
11	o,o3o	o,o19	o,o92		
12	o,o35	o,o27	o,119		
14		o,o55	o,153		
15	o,o17	o,o95	o,222		
16	o,o4o		o,184		
17		o,o64	o,211		
18	o,o49	o,o99	o,2oo		
19	o,o5o	o,o54	o,194		
23		o,o37	o,144	1,5o3	1o,437
24	o,o48	o,o14	o,197	1,782	9,o46
26	o,o34	o,o95	o,1o4	1,215	11,683
27	o,o27	o,o86	o,13o	1,996	15,354
28	o,o44		o,245	2,559	1o,445
29	o,o24	o,o6o	o,295	2,o89	7,o81
3o	o,o45	o,o62	o,262	1,812	6,916
$\bar{x}$	o,o35	o,o56	o,181	1,9o5	11,o35
	±o,oo3	±o,oo8	±o,o13	±o,11o	± o,912
n	13	14	21	13	13

Tab. 3: Fortsetzung

Nr.	Malat	Citrat	Asp.	Glutamat
1o			2,141	
11	o,377	o,368	5,677	
12	o,2o6	o,313	3,865	
14	o,169	o,399	2,5o4	
15	o,388	o,385	2,o56	
16	o,342	o,249	3,283	
17	o,391	o,249	2,529	
18		o,214	5,oo5	
19		o,199	4,165	
23	o,236	o,371	3,669	9,636
24	o,168	o,376	2,961	8,631
26	o,1o7	o,215	1,744	11,642
27	o,234			11,255
28	o,295	o,38o	4,118	1o,271
29	o,328		3,218	9,468
3o	o,197	o,384	2,875	8,894
$\bar{x}$	o,264	o,315	3,321	9,971
	±o,o26	±o,o22	±o,287	± o,432
n	13	13	15	7

Tab. 3: Fortsetzung

0,040 bis 0,050 µMol/g (EKLÖF und SIESJÖ, 1972; VEECH et al., 1973) und für die unnarkotisierte Maus mit 0,050 bis 0,21 µMol/g (DUFFY et al., 1972; GOLDBERG et al., 1966; LOWRY et al., 1964) angegeben. Der Grund für den hohen AMP-Gehalt im Katzen-Cortex bei SCHMAHL et al. (1965) (0,35 µMol/g) ist wahrscheinlich auf eine Verunreinigung des verwendeten NADH mit AMP zurückzuführen (persönliche Mitteilung von Schmahl). Der mittlere CrP-Gehalt von 4,334 µMol/g liegt im Bereich der bisher veröffentlichten Werte (SCHMAHL et al., 1965: 3,69 µMol/g; DÖRING et al., 1970: 4,10 µMol/g; GRANHOLM et al., 1968: 4,80 µMol/g).

Der Cr-Gehalt von 6,189 µMol/g steht in guter Übereinstimmung mit 6,02 µMol/g bei GRANHOLM et al. (1968). SCHMAHL et al. (1965) fanden 8,16 µMol/g.

Die Glucose-Konzentration im Cortex beträgt 4,348 µMol/g und im Gesamtgehirn der Katze 3,9 µMol/g (BAIN und OLSEN, 1947) und 4,2 µMol/g (BAIN und KLEIN, 1949). Mit der hier angewendeten Methode wird nicht nur die intra- sondern auch die extracelluläre Glucose erfaßt (NEWSHOLME und START, 1973). Genau wie der ATP-Gehalt wird auch die Glucose-Konzentration durch Narkotika stark beeinflußt (GILBERT, 1972, Meerschweinchen; FOLBERGROVA et al., 1970, Maus; MAYMAN et al., 1964, Ratte).

Bei der Katze wurde bisher noch keine G6P-Konzentration bestimmt. Der Gehalt von 0,094 µMol/g stimmt sehr gut mit dem Wert für die narkotisierte Ratte (0,093 µMol/g)

überein (STRANG und BACHELARD, 1973). Dagegen werden für die unnarkotisierte Maus Konzentrationen zwischen 0,080 und 0,161 µMol/g (DUFFY et al., 1972; FERENDELLI und McDOUGAL, 1971; GOLDBERG et al., 1966; LOWRY et al., 1964) und für die unnarkotisierte Ratte Werte zwischen 0,058 und 0,162 µMol/g (KELLER et al., 1972; STRANG und BACHELARD, 1973; VEECH et al., 1973) angegeben.

F6P ist mit 0,027 µMol/g der Metabolit mit der kleinsten Konzentration im corticalen Gewebe der Katze. Aber auch bei der unnarkotisierten Maus wurden nur 0,016 und 0,020 µMol/g (LOWRY et al., 1964 bzw. CARL und KING, 1970) und bei der unnarkotisierten Ratte 0,015 µMol/g (KELLER et al., 1972) nachgewiesen.

Bei FDP scheint ein Unterschied zwischen narkotisierten und unnarkotisierten Tieren zu bestehen. Während der Gehalt unter Nembutal-Narkose 0,039 µMol/g und unter Luminal-Narkose 0,023 µMol/g (SCHMAHL et al., 1965) beträgt, wurden Werte zwischen 0,067 und 0,120 µMol/g bei der unnarkotisierten Maus (CARL und KING, 1970; DUFFY et al., 1972; FERENDELLI und McDOUGAL, 1971; LOWRY et al., 1964) und 0,070 µMol/g bei der unnarkotisierten Ratte (KELLER et al., 1972) beschrieben.

Der 3-PG-Gehalt im Cortex der Katze beträgt 0,035 µMol/g. Für die unnarkotisierte Ratte werden 0,051 µMol/g (KELLER et al., 1972) angegeben.

PEP ist ein Metabolit, dessen Bestimmung etwas Schwierigkeiten bereitete. Daher streuten die Einzelwerte relativ

stark. Der Mittelwert von 0,056 µMol/g liegt wesentlich höher als bei der narkotisierten Ratte (0,015 Mol/g) (KING et al., 1973).

Es ist bisher unklar, weshalb die Pyruvat-Konzentration mit 0,181 µMol/g fast doppelt so hoch ist wie die entsprechenden Werte im Gehirn der unnarkotisierten Maus (0,063 bis 0,101 µMol/g) (DUFFY et al., 1972; FERENDELLI und McDOUGAL, 1971; KING et al., 1973) und der unnarkotisierten Ratte (0,078 bis 0,092 µMol/g) (KELLER et al., 1972; MESSETER und SIESJÖ, 1971; VEECH et al., 1973). Auch SCHMAHL et al., (1965) fanden im Cortex der Katze nur 0,089 µMol/g. Dagegen fanden BAIN und KLEIN (1949) im Gesamtgehirn der Katze und REICH et al., (1972) bei der Ratte Pyruvat-Konzentrationen über 0,2 µMol/g.

Der Lactat-Gehalt von 1,905 µMol/g stimmt gut mit dem Wert von SCHMAHL et al. (1965) (1,83 µMol/g) überein.

Dagegen ist die Malat-Konzentration mit 0,264 µMol/g wesentlich höher als unter Luminal-Narkose (0,091 µMol/g, SCHMAHL et al., 1965). Die cerebrale Malat-Konzentration der Maus wird mit 0,406 bis 0,438 µMol/g ohne Narkose (FERENDELLI und McDOUGAL, 1971; DUFFY et al., 1972; GOLDBERG et al., 1966) und mit 0,420 µMol/g unter Narkose (KING et al., 1973) angegeben. Bei der unnarkotisierten Ratte fanden VEECH et al., (1973) 0,277 µMol Malat /g Gehirngewebe. Die mittlere Citrat-Konzentration lag in diesen Untersuchungen bei 0,315 µMol/g. Im Mäusegehirn

6. LITERATURVERZEICHNIS

Adler, S., B. Anderson und L. Zemotel: Metabolic acid-base effects on tissue citrate content and metabolism in the rat. Amer. J. Physiol. 220, 986-992 (1971)

Agrest, A., C. de Bercovich und S. Navôn: Ammonia and adenosine-triphosphate in the central nervous system of rats with dyspnoe and chronic hypercapnia. Clin. Sci. 28, 401-405 (1965)

Aisenberg, A.C.: Sugar phosphate levels in the mitochondrial Pasteur effect. J. biol. Chem. 234, 441-444 (1959)

Alleyne, G.A.O.: Concentrations of metabolic intermediates in kidneys of rats with metabolic acidosis. Nature (Lond.) 217, 847-848 (1968)

Ames III, A., K. Higashi und F.B. Nesbett: Relation of potassium concentration in choroid plexus to that in plasma. J. Physiol. (Lond) 181, 506-515 (1965)

Atkinson, D.E.: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. Biochemistry 7, 4030-4034 (1968)

Bachelard, H.S., P.M. Daniel, E.R. Love und O.E. Pratt: The transport of glucose into the brain of the rat in vivo. Proc. roy. Soc. B 183, 71-82 (1973)

Bain, J.A. und J.R. Klein: Effect of carbon dioxide on brain glucose, lactate, pyruvate and phosphates. Amer. J. Physiol. 158, 478-484 (1949)

Bain, J.A., G.H. Pollock und S.N. Stein: Lactate, pyruvate and acid-soluble phosphates in monkey brains treated with carbon dioxide and electric shock. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 71, 497-503 (1949)

Baldy-Moulinier, M.: Cerebral blood flow and membrane ionic pump. Europ. Neurol. 6, 107-113 (1971/1972)

Baldy-Moulinier, M.: Transport actif ionique et debit sanguin cerebral. Ann. Anesth. franc., Spécial 2, 37-40 (1972)

Bergmeyer, H.U., E. Bernt, H. Möllering und G. Pfleiderer: L-Aspartat und L-Asparagin. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1651-1655.

Bergmeyer, H.U., E. Bernt, F. Schmidt und H. Stork: D-Glucose. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1163-1168.

Bernt, E., H.U. Bergmeyer und H. Möllering: Creatin. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, 1724-1728.

Betz, A.L. und D.D. Gilboe: Effect of pentobarbital on amino acid and urea flux in the isolated dog brain. Amer. J. Physiol. 224, 580-587 (1973)

Betz, E., U. Knebel, L. Neumann und H. Ngyen-Duong: Die Wirkung von hohen CO_2-Konzentrationen auf energiereiche Substrate und EEG-Aktivität des Cortex. Pflügers Arch. ges. Physiol. 307, R 117-118 (1969a)

Betz, E., U. Knebel, L. Neumann und H. Ngyen-Duong: Effect of high concentrations of CO_2 on cerebral metabolism and EEG activity. In: Cerebral Blood Flow, Ed.: M. Brock, C. Fieschi, D.H. Ingvar, N.A. Lassen und K. Schürmann. Heidelberg, New York: Springer 1969b, p. 219-221.

Durch die Beatmung mit einem Kohlendioxid-Sauerstoff-Gemisch stieg außer dem pCO_2 auch pO_2 an. Der pO_2 zeigt eine deutliche arterio-venöse Differenz, die aber keine klare Abhängigkeit von der CO_2-Konzentration erkennen läßt. Die pCO_2-Werte konnten nur bis 20 % CO_2 genau gemessen werden, da aus instrumentellen Gründen der pCO_2 nur bis 200 mm Hg bestimmt werden konnte. Alle Werte über 200 mm Hg sind in Tab. I A, II A und III A mit >200 mm Hg angegeben.
Die Sauerstoff-Utilisation (Einzelwerte in Tab. IV A), die von der Gehirndurchblutung abhängt, schwankt beträchtlich. Teilweise war die Utilisation erhöht und teilweise erniedrigt. Um genauere Aussagen über den Sauerstoff-Verbrauch machen zu können, müßte gleichzeitig die lokale Durchblutung gemessen werden.

3.2.2. Plasma- und Liquorelektrolyte

Eine durch die Beatmung mit CO_2-haltigen Gasgemischen hervorgerufene respiratorische Acidose führt zu einer Erhöhung des K^+-Gehaltes im Plasma bei Katze, Hund, Ratte und Meerschweinchen (MacKAY, 1947; FENN und ASANO, 1956; MALORNY, 1948; SCRIBNER et al., 1955; POLAK et al., 1962; BLEICH et al., 1964; WOODBURY et al., 1958; SCHÄFER et al., 1955).

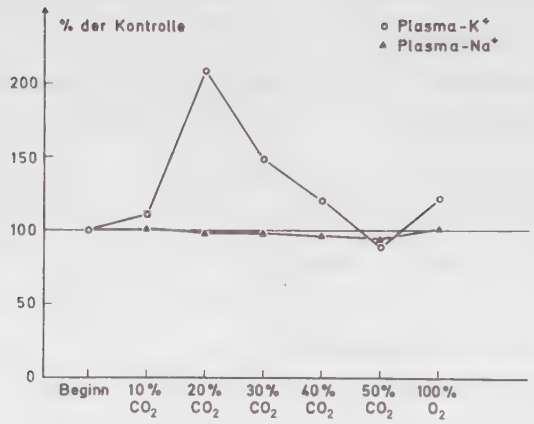

Abb. 3: Darstellung der prozentualen Änderung der Na^+- und K^+-Konzentrationen (Mittelwerte) im Plasma mit steigenden CO_2-Konzentrationen. Bei einigen Tieren wurde die Beatmung nach der Gewebsentnahme mit 100 % O_2 fortgesetzt und anschließend noch einmal die Plasmaelektrolyte bestimmt (Werte bei 100 % O_2). Der K^+-Gehalt von 3,086 mÄq/l und der Na^+-Gehalt von 159,48 mÄq/l zu Beginn der Versuche sind in dieser Darstellung als 100 % gesetzt (vgl. Tab. I A).

Aus Abb. 3 ist zu erkennen, daß bei der Beatmung mit 10 % CO_2 die K^+-Konzentration nur leicht erhöht ist. Ähnliche Beobachtungen machten auch SCHÄFER et al. (1955) und BLEICH et al. (1964). Mit 20 % CO_2 erfolgt ein rascher Anstieg der K^+-Konzentration. Danach nimmt die K^+-Konzentration mit steigenden CO_2-Mengen in der Inspirationsluft kontinuierlich ab. Bei 50 % CO_2 liegt sie sogar unter dem

Ausgangswert. Es ist unwahrscheinlich, daß die Abnahme der K^+-Konzentration durch eine Verdünnung des Blutes hervorgerufen wurde, da beim Spülen der Katheter die Mengen der physiologischen NaCl-Lösung sehr klein gehalten wurden. In diesem Fall müßte auch die Na^+-Konzentration ansteigen. Wie aber aus Abb. 3 zu sehen ist, fällt die Na^+-Konzentration sogar leicht ab.

MacKAY (1947) bzw. FENN und ASANO (1956) untersuchten bei Beatmung von Katzen mit 30 % CO_2 die Zeitabhängigkeit der Erhöhung der K^+-Konzentration im Plasma. Sie beobachteten einen anfänglichen raschen Anstieg der K^+-Konzentration, der nach 10 - 20 min in einen langsamen Abfall überging. Da der 20 %-Wert 20 min und der 30 %-Wert 30 min nach Beginn der CO_2-Beatmung entnommen wurde, scheint der hier beobachtete Abfall der K^+-Konzentration weniger von der inspiratorischen CO_2-Konzentration abzuhängen, sondern eher eine Folge der Dauer der CO_2-Beatmung zu sein. Die Höhe des anfänglichen K^+-Anstiegs hängt jedoch von der verwendeten CO_2-Konzentration ab. Mit einer inspiratorischen CO_2-Konzentration von 20 % beträgt die maximale Erhöhung hier ca. 100 % (Abb. 3), während MacKAY (1947) mit 30 % CO_2 einen maximalen Anstieg um 200 % fand.

Ein völlig anderes Bild erhält man im Liquor. In Abb. 4 sind wiederum die prozentualen Änderungen der K^+-Konzentration in Abhängigkeit von dem CO_2-Gehalt dargestellt. Die K^+-Konzentration steigt annähernd linear mit der

CO_2-Konzentration an. BALDY-MOULINIER (1972) und BLEICH et al. (1964) fanden mit ca. 10 % CO_2 keine signifikante Veränderungen des K^+-Gehaltes im Liquor.
Der Na^+-Gehalt im Plasma und Liquor verändert sich nur wenig unter Hypercapnie (+ 0,8 bis - 6,2 % im Plasma und - 1,5 bis + 6,1 % im Liquor). Die Einzelwerte sind in den Tab. I A und III A wiedergegeben. Im Plasma ist eher eine abfallende und im Liquor eine ansteigende Tendenz zu erkennen.

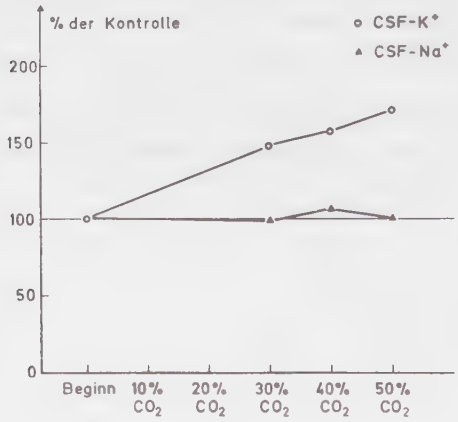

Abb. 4: Prozentuale Änderung der K^+- und Na^+-Konzentration (Mittelwert) im Liquor mit steigenden CO_2-Konzentrationen. Bei 10 % und 20 % CO_2 wurden keine Werte bestimmt. Der Kontrollwert (unter Normalluft) ist als 100 % gesetzt.

BLEICH et al. (1964) konnten ebenfalls keine signifikante Änderung der Na^+-Konzentration im Liquor und Plasma nachweisen.

3.2.3. Metabolite

Wie bereits unter 2.3.2. beschrieben, war die Voraussetzung für die Gewebsentnahme unter Hypercapnie-Bedingungen ein vollständig oder nahezu vollständig isoelektrisches EEG. Dies wurde bei inspiratorischen CO_2-Konzentrationen zwischen 30 % und 50 % (im Mittel 40 %) erreicht, ohne daß der arterielle Mitteldruck unter 70 mm Hg fiel. Unter diesen Bedingungen wurde die Konzentration der einzelnen Cortex-Metabolite (Tab. 3) nur unwesentlich von der jeweiligen CO_2-Konzentration beeinflußt, mit der die Katze bei der Entnahme des Gehirngewebes beatmet wurde.

Die Gewebsglucose-Konzentration nimmt hoch signifikant zu. Einen Anstieg des cerebralen Glucose-Gehaltes bei der Ratte unter mäßigen Hypercapnie-Bedingungen fanden ebenfalls KOGURE et al. (1973). Gleichzeitig sind auch die corticalen G6P- und F6P-Konzentrationen signifikant erhöht. Die Hypercapnie-Bedingungen führen dagegen zu einem signifikant erniedrigten FDP-Gehalt. Die Konzentrationen der Metabolite 3-PG und PEP bleiben praktisch unbeeinflußt von der starken Acidose. Unter CO_2-Beatmung wird eine hoch signifikante Abnahme der Pyruvat-Konzentration beobachtet. Der Lactat-Abfall ist aufgrund der stark streuenden Einzelwerte statistisch nicht signifikant. Ähnliche Veränderungen des Pyruvat- und Lactat-Gehaltes wurden auch von BETZ et al. (1969a, Katze) mit hohen CO_2-Konzentrationen, und unter Beatmung

Nr.	ATP	ADP	AMP	ΣAd.	ATP/ADP	ATP/AMP	E.C.P.
31	2,055	0,494	0,081	2,630	4,160	25,370	0,875
32	2,369	0,201	0,028	2,598	11,786	84,607	0,950
33	2,064	0,250	0,047	2,361	8,256	43,915	0,927
38	2,071	0,311	0,092	2,474	6,659	22,511	0,900
39	2,159						
44	1,820	0,401	0,038	2,259	4,538	47,895	0,894
47							
49							
51	1,905	0,313	0,083	2,301	6,115	22,952	0,896
52	2,045	0,357	0,085	2,487	5,728	24,059	0,894
53	1,597	0,259	0,069	1,925	6,166	23,145	0,933
54	1,939	0,291	0,037	2,267	6,663	52,405	0,919
55	2,060	0,346	0,136	2,542	5,956	15,147	0,881
56	1,850	0,303	0,096	2,250	6,106	19,271	0,889
58	2,274	0,383	0,070	2,727	5,937	32,486	0,904
59	2,416	0,421	0,119	2,956	5,739	20,302	0,888
$\bar{x}$	2,044	0,333	0,075	2,444	6,447	33,390	0,904
	±0,059	±0,022	±0,009	±0,072	±0,522	± 5,367	±0,005
n	14	13	13	13	13	13	13
p	<0,025		<0,01		<0,05		

Tab. 4: Einzel- und Mittelwerte mit Standardabweichungen (in µMol/g Frischgewicht) der corticalen Metabolit-Konzentrationen und Quotienten unter Hypercapnie-Bedingungen. Die statistischen Vergleiche mit den Kontrollwerten wurden mit Hilfe des Student-t-Tests für ungleiche Paare durchgeführt. Es sind nur die p-Werte eingetragen, die unter dem 5 % Niveau liegen.

Nr.	Cr-P	Creatin	ΣCr.	CrP/Cr	$K' = \frac{ATP \times Cr}{ADP \times CrP}$
31	2,412	7,946	1o,358	o,3o3	13,7o2
32	2,653	8,oo2	1o,655	o,331	35,549
33	2,o13	8,144	1o,157	o,247	33,4o1
38	3,432	6,3o4	9,736	o,544	12,232
39	2,663	8,58o	11,243	o,31o	
44	2,421	7,537	9,958	o,321	14,13o
47					
49	2,57o	7,412	9,982	o,347	
51	2,661	8,359	11,o2o	o,318	19,119
52	2,291	7,222	9,513	o,317	18,o57
53	2,334	5,719	8,o53	o,4o8	15,1o8
54	3,937	6,522	1o,459	o,613	11,o38
55	2,614	8,317	1o,931	o,314	18,943
56	2,5o8	9,226	11,734	o,272	22,46o
58	3,684	7,797	11,481	o,472	12,566
59	2,499	6,899	9,398	o,362	15,843
$\bar{x}$	2,713 ∓o,139	7,599 ∓o,243	1o,312 ∓ o,243	o,365 ∓o,o26	18,627 ∓ 2,148
n	15	15	15	15	13
p	<0,0005	<0,0005		<0,0005	<0,0005

Tab. 4: Fortsetzung

Nr.	Gluc.	G-6-P	F-6-P	FDP
31	11,026			
32	6,1o8			
33	5,585			
38	1o,o65			
39	1o,o12			
44	12,o45			
47	13,o27	o,162	o,o21	o,o15
49	1o,633	o,184	o,o28	o,o2o
51	13,768	o,234	o,o74	o,o38
52	7,899	o,187	o,o48	o,o24
53	14,1o7	o,2o7	o,o52	o,o2o
54	13,516	o,237	o,o74	o,o34
55	16,132	o,258	o,o2o	o,o19
56	11,523	o,28o	o,o56	o,o28
58	1o,497	o,272	o,o73	o,o29
59	11,137	o,318	o,o74	o,o27
$\bar{x}$	11,o67 $\pm$ o,7o9	o,234 $\pm$o,o15	o,o54 $\pm$o,oo7	o,o25 $\pm$o,oo2
n	16	1o	1o	1o
p	<0,0005	<0,0005	<0,0025	<0,0025

Tab. 4: Fortsetzung

Nr.	3-PG	PEP	Pyr	Lac	Lac/Pyr
31			o,o84		
32					
33			o,o5o	1,818	36,36o
38			o,o94	1,99o	21,17o
39			o,116	1,77o	15,259
44			o,o9o	1,o7o	11,889
47	o,o13	o,o62	o,o71	1,724	24,281
49	o,o31	o,o44	o,o97	1,925	19,84o
51	o,o58	o,1o7	o,212	2,o48	9,66o
52	o,o56	o,o37	o,o88	1,472	16,727
53	o,o38	o,o51	o,o8o	2,o18	25,225
54	o,o19	o,o32	o,o94	o,988	1o,511
55	o,o31	o,o69	o,o89	1,989	22,348
56	o,o56	o,o81	o,122	o,748	6,131
58	o,o44	o,o31	o,191	1,8o3	9,44o
59	o,o45	o,o49	o,1o5	1,699	16,181
$\bar{x}$	o,o39	o,o56	o,1o5	1,647	17,5o1
	±o,oo5	±o,oo7	±o,o11	±o,112	± 2,157
n	1o	1o	15	14	14
p			<0,0005		<0,01

Tab. 4: Fortsetzung

Nr.	Malat	Citrat	Asp.	Glutamat
47		o,271	1,69o	5,654
49	o,o55	o,235	3,1o3	4,934
51	o,12o	o,346	2,459	6,o75
52	o,o74	o,2o6	2,371	5,19o
53	o,147	o,222	2,651	4,66o
54	o,o89	o,323	2,996	6,235
55	o,2o4		2,o19	6,337
56	o,o86	o,257	2,622	5,963
58	o,12o	o,26o	3,4o4	5,4o5
59	o,1o9	o,294	2,33o	5,155
	———	———	———	———
$\bar{x}$	o,111	o,268	2,564	5,561
	±o,o15	±o,o15	±o,162	±o,183
n	9	9	1o	1o
p	<0,0005	<0,05	<0,025	<0,0005

Tab. 4: Fortsetzung

mit 10 % CO_2 von GRANHOLM und SIESJÖ (1969, Katze), WEYNE et al. (1970), MESSETER und SIESJÖ (1971), SIESJÖ et al. (1972), KOGURE et al. (1973) und MILLER et al. (1973) gefunden.

Der Quotient Lactat/Pyruvat, der nach WILLIAMSON et al. (1967) und VEECH et al. (1973) ein Maß ist für den Redoxzustand im cytoplasmatischen Raum, nimmt signifikant zu.

Von den Metaboliten des Citronensäure-Cyclus wurde bisher unter Hypercapnie nur α-Ketoglutarat untersucht. MESSETER und SIESJÖ (1971), SIESJÖ et al. (1972) und MILLER et al. (1973) fanden unter Beatmung mit 10 % CO_2 niedrigere α-Ketoglutarat-Konzentrationen. In der vorliegenden Arbeit wurde statt α-Ketoglutarat Malat und Citrat bestimmt. Die Konzentration beider Metabolite wird durch die respiratorische Acidose signifikant verringert. Unter metabolischer Acidose fanden ADLER et al. (1971) in verschiedenen anderen Geweben der Ratte ebenfalls eine Erniedrigung des Citrat-Gehaltes. Von den Aminosäuren, die sich vom Citronensäure-Cyclus ableiten, wurden Aspartat und Glutamat untersucht. Die Aspartat-Konzentration sinkt unter Beatmung mit hohen CO_2-Konzentrationen signifikant ab. Die Veränderungen im Aspartat-Gehalt sind offensichtlich von der Höhe der CO_2-Konzentration abhängig, denn WOODBURY und KARLER (1960) und MILLER et al. (1973) fanden mit 10 % CO_2 einen leichten Anstieg der Aspartat-Konzentration, dagegen eine Ernie-

drigung bei der Beatmung mit 50 % CO_2 (WOODBURY und KARLER, 1960). In der Rattenniere führte eine NH_4Cl-Acidose ebenfalls zu niedrigeren Aspartat-Gehalten (ALLEYNE, 1968).

Der corticale Glutamat-Gehalt fällt unter Hypercapnie-Bedingungen fast auf die Hälfte ab. Dieser Befund wird von MESSETER und SIESJÖ (1971), SIESJÖ et al. (1972) und WEYNE et al. (1973) an der Ratte unter Beatmung mit 10 % CO_2 bestätigt.

Die ATP-Konzentration nimmt unter hohen CO_2-Gehalten in der Inspirationsluft signifikant zu. Dies wurde ebenfalls von BETZ et al. (1969a und b) beschrieben. Unveränderte Werte hingegen fanden unter mäßiger Hypercapnie (10 % CO_2) GRANHOLM und SIESJÖ (1969) und unter starker Hypercapnie (30 % CO_2) BAIN und KLEIN (1949) im Gesamtgehirn der Katze. Auch bei der Beatmung der Ratte mit 10 % CO_2 veränderte sich die ATP-Konzentration nicht (SIESJÖ et al., 1972; FOLBERGROVA et al., 1972a; KOGURE et al., 1973). Dagegen wies die Arbeitsgruppe AGREST et al. (1965) einen niedrigeren ATP-Spiegel unter 4 - 8 % CO_2 im Rattengehirn nach.

Der ADP-Gehalt nimmt unter CO_2-Beatmung ab. Der Quotient ATP/ADP dagegen nimmt unter diesen Bedingungen signifikant zu. Dieselben Arbeitsgruppen, die normale ATP-Konzentrationen bestimmten, konnten auch keine veränderten ADP-Werte nachweisen.

Der corticale AMP-Gehalt steigt signifikant an. Der Mittelwert für den Quotienten ATP/AMP ist niedriger als unter Kontrollbedingungen. Die Einzelwerte schwanken jedoch beträchtlich, so daß der Unterschied nicht signifikant ist. Das E.C.P. (ATKINSON, 1968) wird durch die respiratorische Acidose nicht beeinflußt. Dies konnte auch bei mäßiger Hypercapnie im Fall der Ratte gezeigt werden (KOGURE et al., 1973). Dieses Ergebnis läßt den Schluß zu, daß der energetische Zustand des Cortex unter hohen CO_2-Konzentrationen unverändert ist.

Unter Hypercapnie-Bedingungen bleibt die Summe der Creatine konstant. Während der CrP-Gehalt fast auf die Hälfte absinkt, ist die Cr-Konzentration signifikant erhöht. Von BETZ et al. (1969 a und b), GRANHOLM und SIESJÖ (1969) und BAIN und KLEIN (1949) wird nur eine geringe Abnahme der CrP-Konzentration beschrieben. Dagegen sank bei der Ratte mit 10 % CO_2 die CrP-Konzentration im Gehirn ebenfalls signifikant ab (MESSETER und SIESJÖ, 1971).

Der Quotient CrP/Cr sinkt etwa auf die Hälfte des Kontrollwertes ab, wie es bei einer Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung auf Creatin zu erwarten ist. Der Massenwirkungs-Quotient der Creatinkinase-Reaktion K' (nach KUBY und NOLTMAN, 1962) ist signifikant erhöht.

3.2.4. EKG und EEG

Die Beatmung der Katzen mit steigenden CO_2-Konzentrationen führt zu Veränderungen des EKG und EEG.

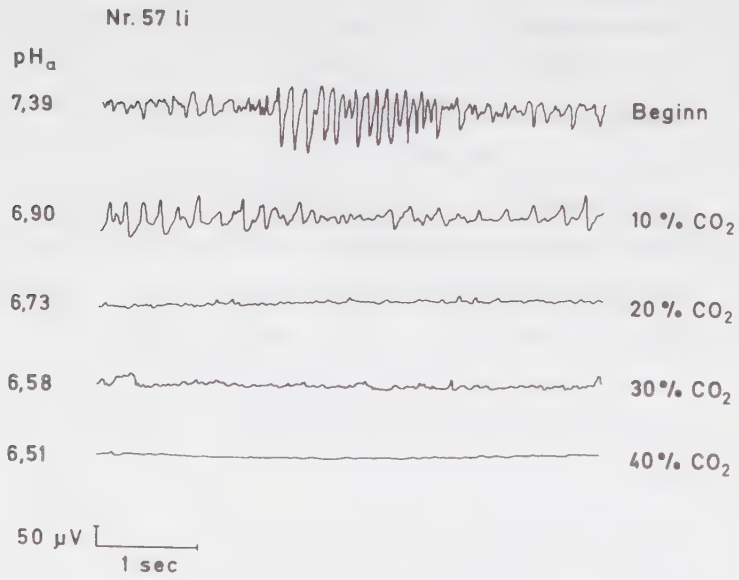

Abb. 5: EEG-Registrierung der linken Hemisphäre (Katze Nr. 57) und pH-Messung (arteriell) in Abhängigkeit von der CO_2-Konzentration (10 min nach Beginn der jeweiligen CO_2-Beatmung).

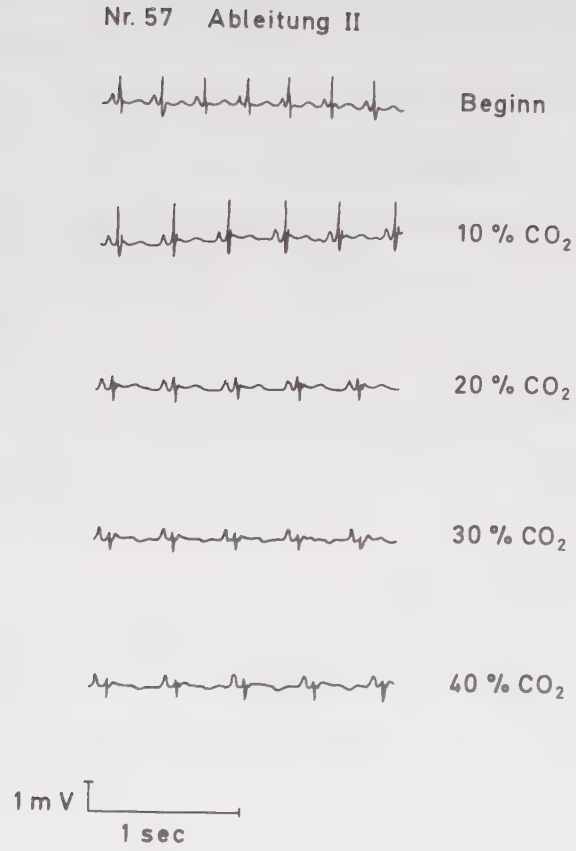

Abb. 6: EKG-Registrierung der Extremitätenableitung II (Katze Nr. 57), jeweils 10 min nach Beginn der Beatmung mit der entsprechenden CO_2-Konzentration.

In Abb. 5 sind die EEG-Registrierungen in Abhängigkeit von der inspiratorischen CO_2-Konzentration wiedergegeben. Bei kleinen CO_2-Gehalten nimmt die Amplitude der Wellen ab und die Frequenz zu (Literatur siehe Einleitung). Dieser Effekt tritt mit steigenden CO_2-Konzentrationen immer mehr in Erscheinung, bis das EEG (in diesem Beispiel) bei 40 % CO_2 isoelektrisch wird. EEG-Frequenzanalysen werden von KNEBEL (in Vorbereitung) durchgeführt.
Das EKG (Abb. 6) wird zunehmend bradycard, außerdem treten Reizleitungs-Störungen auf. Eine genaue Analyse der EKG-Veränderungen wird ebenfalls von KNEBEL durchgeführt.

3.3. "recovery"-Tiere

Da nach dem Absetzen der CO_2-Beatmung im Anschluß an die Gewebsentnahme wieder EEG-Potentiale auftraten, sollten diese Versuche Aufschluß darüber geben, inwieweit sich die einzelnen Parameter normalisiert hatten.

3.3.1. Blutgase und Liquorgase

Wenn die CO_2-Konzentration in der Inspirationsluft nicht langsam sondern sofort auf 40 % erhöht wird, sinkt das arterielle pH innerhalb von 15 min von 7,31 auf 6,54 und innerhalb der nächsten 30 min weiter auf 6,50. Wie die

Abb. 7 zeigt, bewirkt eine Raumluft-Beatmung nach dem Absetzen der CO_2-Beatmung einen Wiederanstieg des pH auf 7,06.

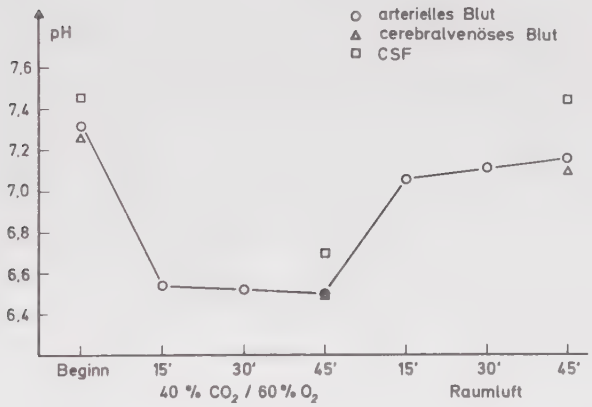

Abb. 7: Mittelwert des pH im arteriellen und cerebralvenösen Blut sowie im Liquor unter "recovery"-Bedingungen. Die cerebralvenösen Blutproben und die Liquorproben wurden jeweils 45 min nach Beginn der CO_2- bzw. Raumluftbeatmung entnommen.

Der lineare Anstieg verläuft steiler als der Abfall. Selbst nach 45 min ist jedoch noch keine vollständige Normalisierung des arteriellen pH erreicht. Ein Vergleich mit dem pH bei 40 % CO_2 in Abb. 2 zeigt, daß es unerheblich ist, ob diese CO_2-Konzentration in der Atemluft schrittweise oder sofort eingestellt wird. Im cerebralvenösen Blut liegen die Verhältnisse ähnlich.

Dagegen tritt im Liquor eine stärkere Acidose auf, wenn sofort mit 40 % CO_2 beatmet wird. Nach 45 min Raumluft-Beatmung ist im Liquor jedoch im Mittel der Ausgangswert des pH wieder erreicht.

pCO_2			pO_2			
art.	c.ven.	Liquor	art.	c.ven.	Liquor	
24,5 ± 0,8	28,9 ± 1,6	23,0 ± 0,9	102,6 ± 1,6	43,8 ± 1,9	81,1 ± 2,2	Beginn
>200	>200	>200	281,2 ±34,4	143,8 ±40,7	144,2 ±11,7	40% CO_2 45 min
32,9 ± 2,1	35,2 (2)	32,2 (2)	133,7 ± 6,4	41,0 (2)	63,2 (2)	Raumluft 45 min

Tab. 5: pCO_2 und pO_2 in mm Hg im arteriellen und cerebralvenösen Blut sowie im Liquor während der "recovery"-Versuche. (2): Nur zwei Blut- und Liquorentnahmen, daher wurde nur der Mittelwert ohne Standardabweichung gebildet. Einzelwerte in Tab. I A, II A und III A.

Der pCO_2 steigt in allen Proben (Tab. 5) auf über 200 mm Hg an und fällt nach dem Übergang zur Raumluft-Beatmung wieder stark ab. Dabei werden die Ausgangswerte nach 45 min noch nicht wieder vollständig erreicht. Der pO_2 ist zunächst aufgrund der hohen Sauerstoff-Konzentration ebenfalls erhöht und sinkt anschließend im cerebralvenösen Blut und Liquor unter den Kontrollwert ab. Im arteriellen Blut bleibt die O_2-Spannung leicht erhöht.

Die Sauerstoff-Utilisation (Einzelwerte Tab. IV A) zeigt wie bei den Hypercapnie-Tieren (3.2.1.) ein uneinheitliches Verhalten. Bei einem Teil der Tiere war ein Anstieg, bei dem anderen ein Abfall zu verzeichnen. Unabhängig von der jeweiligen O_2-Utilisation unter CO_2-Beatmung, tritt eine drastische Steigerung der O_2-Utilisation bei der anschließenden Raumluft-Beatmung ein.

Messungen der Durchblutungs-Änderungen im Gehirn (SCHINDLER et al., 1973) unter CO_2 ließen ein ebenso uneinheitliches Bild erkennen. Es wurde jedoch deutlich, daß bei den Tieren mit verringerter bzw. erhöhter Durchblutung die Sauerstoff-Utilisation ansteigt bzw. abfällt. Ein Hinweis auf den Sauerstoff-Verbrauch des Gehirns konnte aus diesen Messungen nicht erhalten werden.

3.3.2. Plasma- und Liquorelektrolyte

Die K^+-Konzentration im Plasma steigt während der 45-minütigen Beatmung mit 40 % CO_2 an. Dabei beträgt die Erhöhung + 48,2 % vom Ausgangswert verglichen mit + 20,6 % bei den Hypercapnie-Tieren. Es ist anzunehmen, daß hier der initiale Anstieg (vgl. Abb. 3) aufgrund der höheren CO_2-Konzentration größer war (vgl. 3.2.2.). Nach der Erholungsperiode (Beatmung mit Raumluft im Anschluß an die CO_2-Beatmung) ist der K^+-Gehalt wieder fast auf den Kontrollwert abgefallen (Einzel-

und Mittelwerte in Tab. I A). Im Liquor dagegen scheint die Art der CO_2-Gabe ohne Bedeutung für die K^+-Konzentration zu sein. Während der CO_2-Beatmung erhöht sich der K^+-Gehalt bei den Hypercapnie-Tieren um + 56,2 % und bei den "recovery"-Tieren um + 57,0 %. Nach der sich anschließenden 45-minütigen Raumluft-Beatmung ist die Kalium-Konzentration 6 % unter den Ausgangswert gesunken. Einzelwerte sind in der Tab. III A angegeben.

Im Plasma steigt die Na^+-Konzentration unter denselben Bedingungen leicht an und bleibt auch nach der Raumluft-Beatmung gering erhöht. Auch im Liquor ist die Na^+-Konzentration unter CO_2-Beatmung erhöht, fällt aber nach der Beatmung mit Raumluft wieder auf den Ausgangswert ab.

3.3.3. Metabolite

Die Gewebsentnahme erfolgte nach der Erholung von der Acidose. Auch hier betrug der mittlere Blutdruck über oder mindestens 70 mm Hg. In Tab. 6 sind wieder die Einzelwerte und Mittelwerte mit Standardabweichung zusammengestellt. Die Konzentration der Blutglucose wurde nur bei den "recovery"-Tieren bestimmt, da sie hier sowohl zu Beginn des Experiments als auch während der CO_2-Beatmung und der sich anschließenden Raumluft-Beatmung gemessen werden konnte. Aus Tab. 7 kann entnommen werden, daß mit 40 % CO_2 in der Inspirationsluft die

Blutglucose-Konzentration signifikant erhöht ist. Dieses Ergebnis stimmt gut mit den Befunden von MacKAY (1947, Katze), FENN und ASANO (1956, Katze), SCRIBNER et al. (1955, Hund), McELROY und SPITZER (1961, Hund), CANTU et al. (1966, Hund), de LEW et al. (1971, Hund) und SCHÄFER et al. (1949 und 1955, Meerschweinchen) überein. Nach 45-minütiger Raumluft-Beatmung im Anschluß an die CO_2-Beatmung ist die Blutglucose-Konzentration zwar noch signifikant höher als zu Beginn des Versuchs, aber signifikant niedriger als während der vorangegangenen CO_2-Beatmung. Unter den "recovery"-Bedingungen liegen die corticalen Konzentrationen von Glucose, G6P und F6P, die unter Hypercapnie stark erhöht waren, wieder im Bereich der Kontrollwerte. Dagegen sind die Konzentrationen nahezu aller analysierten Metabolite der Glycolyse von FDP bis Lactat, sowie der Lactat/Pyruvat-Quotient signifikant höher als unter den Hypercapnie- bzw. Kontroll-Bedingungen. PEP bildet die einzige Ausnahme: Der Gehalt ist zwar auch wesentlich erhöht, doch ist wegen der starken Werte-Streuung die Änderung nicht signifikant. Auch der Malat- und Citrat-Gehalt ist gegenüber den Hypercapniewerten und Kontrollwerten wieder signifikant angestiegen.

Aufgrund der höheren Konzentrationen von Malat und Citrat sollten auch die Konzentrationen von Aspartat und Glutamat ansteigen. Der Glutamat-Gehalt ist tatsächlich signifikant höher als unter den Hypercapnie-

Nr.	ATP	ADP	AMP	ΣAd.	ATP/ADP	ATP/AMP	E.C.P.
63	2,378	o,489	o,153	3,o2o	4,863	15,542	o,868
64	2,21o	o,529	o,o92	2,831	4,178	24,o22	o,874
65	2,374	o,483	o,141	2,988	4,915	16,837	o,872
66	2,o97	o,487	o,158	2,742	4,3o6	13,272	o,854
68	2,168	o,6o6	o,214	2,988	3,577	1o,131	o,827
69	2,222	o,393	o,o76	2,691	5,654	29,237	o,899
71	2,o8o	o,592	o,199	2,871	3,513	1o,452	o,828
72	2,45o	o,551	o,115	3,116	4,446	21,3o4	o,875
$\bar{x}$	2,247	o,516	o,143	2,9o6	4,428	17,6oo	o,862
	±o,o49	±o,o24	±o,o17	±o,o52	±o,252	± 2,393	±o,oo9
n	8	8	8	8	8	8	8
p	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,0005	<0,01	<0,0005	<0,0025

Nr.	Cr-P	Creatin	ΣCr.	CrP/Cr	K' $=\frac{ATP \times Cr}{ADP \times CrP}$
63	3,698	6,395	1o,o93	o,578	8,41o
64	3,769	7,48o	11,249	o,5o4	8,291
65	4,666	4,982	9,648	o,936	5,248
66	3,187	7,186	1o,373	o,443	9,7o9
68	2,749	9,3o7	12,o56	o,295	12,112

Tab. 6: Einzel- und Mittelwerte der corticalen Metabolit-Konzentrationen (in µMol/g Frischgewicht) und Quotienten unter "recovery"-Bedingungen (nach 45 min Raumluft-Beatmung im Anschluß an die CO_2-Beatmung). Die p-Werte beziehen sich auf den statistischen Vergleich mit den Kontroll-Tieren. Verglichen mit den Hypercapnie-Werten (nicht eingetragen) sind nur die Unterschiede bei Cr, ΣCreatine, PEP und Aspartat nicht signifikant.

Nr.	Cr-P	Creatin	ΣCr.	CrP/Cr	K' = $\frac{ATP \times Cr}{ADP \times CrP}$
69	4,88o	7,o58	11,938	o,691	8,177
71	2,343	6,78o	9,123	o,346	1o,167
72	3,756	7,517	11,273	o,476	8,899
$\bar{x}$	3,631 ±o,3o8	7,o88 ±o,428	1o,719 ± o,379	o,534 ±o,o72	8,877 ±o,695
n	8	8	8	8	8
p	<0,05	<0,05		<0,05	

Nr.	Gluc.	G-6-P	F-6-P	FDP
63	6,326	o,o85	o,o67	o,o53
64	3,867	o,o88	o,o28	o,o67
65	7,314	o,1o7	o,o28	o,o67
66	4,957	o,127	o,o22	o,o56
68	6,481	o,117	o,o17	o,o4o
69	8,o41	o,1o5	o,o13	o,o33
71	5,256	o,137	o,o14	o,o61
72	1,2o5	o,o85		o,o62
$\bar{x}$	5,431 ±o,765	o,1o6 ±o,oo7	o,o27 ±o,oo7	o,o55 ±o,oo4
n	8	8	7	8
p				<0,005

Tab. 6: Fortsetzung

Nr.	3-PG	PEP	Pyr	Lac	Lac/Pyr
63	o,o53	o,o59	o,194	2,554	13,167
64	o,o57	o,o67	o,296	6,o93	2o,585
65	o,o61	o,o9o	o,292	5,751	19,695
66	o,o74	o,138	o,29o	13,o49	44,996
68	o,o56	o,o55	o,329	11,628	35,343
69	o,o73	o,o55	o,23o	3,8oo	16,522
71	o,o57	o,o69	o,24o	14,391	59,962
72	o,1o8	o,o59	o,354	7,315	2o,664
$\bar{x}$	o,o67	o,o74	o,278	8,o73	28,867
	∓o,oo6	∓o,o1o	∓o,o19	∓1,558	∓ 5,8o6
n	8	8	8	8	8
p	<0,0005		<0,0005	<0,0025	<0,01

Nr.	Malat	Citrat	Asp.	Glutamat
63	o,393	o,363	2,486	6,429
64	o,433	o,521	2,o7o	7,581
65	o,56o	o,547	3,233	7,96o
66	o,5o5	o,346	1,7o7	7,583
68	o,38o	o,3o1	1,428	6,733
69	o,181	o,38o	2,416	8,225
71	o,636	o,4o9	2,192	7,3oo
72	o,223	o,398	2,13o	7,o48
$\bar{x}$	o,414	o,4o8	2,2o8	7,357
	∓o,o55	∓o,o3o	∓o,192	∓o,214
n	8	8	8	8
p	<0,025	<0,0125	<0,0025	<0,0005

Tab. 6: Fortsetzung

Nr.	Beginn	40 % CO_2	Raumluft (E)
64	3,573	6,135	3,74o
65	6,569	9,923	8,o64
66	4,265	7,729	4,994
67	7,386	14,831	12,o3o
68	11,o82	16,o84	14,268
69	6,o73	12,949	1o,o61
7o	7,451	7,998	
71	9,697	14,232	1o,769
72	5,65o	5,41o	
74	6,912	13,635	8,968
75	7,918	14,589	9,413
77	4,644	9,974	8,o35
78	7,859		
79	8,37o	18,848	
$\bar{x}$	6,961	12,244	9,o34
	±o,551	±1,112	±o,982
n	14	13	10
p		<0,0005	<0,05

Tab. 7: Blutglucose (µMol/ml Vollblut) unter "recovery"-Bedingungen.

Bedingungen, wenn auch immer noch signifikant niedriger als der Kontrollwert. Die Aspartat-Konzentration ist jedoch kleiner als unter der CO_2-Beatmung (der Unterschied ist allerdings nicht signifikant). WOODBURY und KARLER (1960) bestätigen diese Ergebnisse.

Die ATP-Konzentration im Cortex steigt unter "recovery"-Bedingungen noch weiter an. Die Differenz zu den ATP-Kontrollwerten ist hoch signifikant, wie bei allen anderen Metaboliten und Quotienten aus der Adenin-Nukleotid-Gruppe. Der Gehalt an ADP ist ebenso wie die AMP-Konzentration stark erhöht. Das führt zu einer größeren Summe der Adenin-Nukleotide. Da bei Kontrollexperimenten, die zu diesem Zeitpunkt wiederholt wurden, keine Änderung in der Summe der Adenin-Nukleotide festgestellt wurde, können bei den "recovery"-Tieren Analysenfehler ausgeschlossen werden. Der Anstieg in der Summe der Adenin-Nukleotide scheint also spezifisch mit den "recovery"-Bedingungen zusammenzuhängen. Die Quotienten ATP/ADP und ATP/AMP sind ebenso wie das E.C.P. signifikant niedriger.

Im Bereich der Creatin-Metabolite ist eine Tendenz zur Normalisierung vorhanden, obwohl die CrP-Konzentration und der Quotient CrP/Cr noch signifikant niedriger und der Cr-Gehalt noch signifikant höher sind als unter Kontrollbedingungen. Der Massenwirkungs-Quotient K' der Creatinkinase-Reaktion unterscheidet sich jedoch kaum mehr von dem Kontrollwert.

3.3.4. EKG und EEG

Schon 5 min nach Beginn der Beatmung mit 40 % CO_2 (Abb. 8) sind starke EEG-Veränderungen zu beobachten.

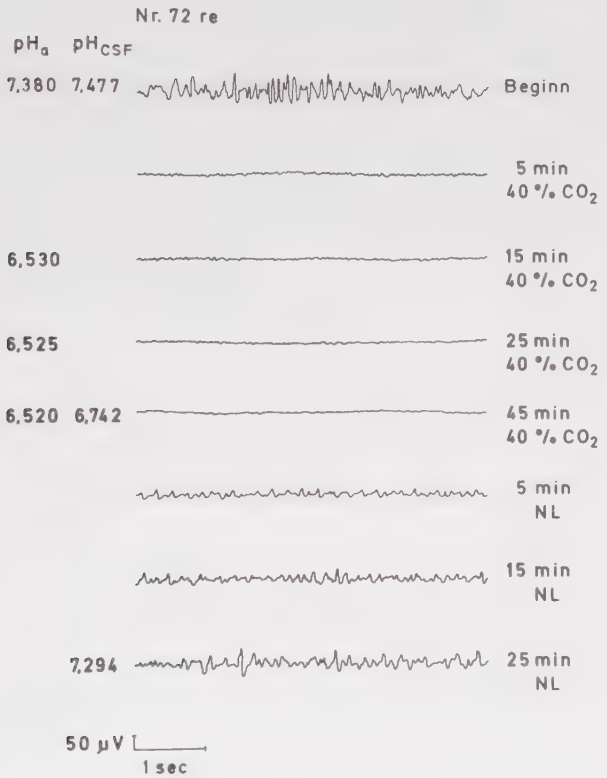

Abb. 8: EEG-Registrierung der rechten Hemisphäre unter "recovery"-Bedingungen (Katze Nr. 72). Fehlende arterielle und Liquor pH-Werte wurden nicht bestimmt.

Das EEG ist nahezu isoelektrisch, es sind kaum mehr Potentialschwankungen zu erkennen, und die Amplitude ist minimal klein. Das EEG wird im Laufe der weiteren

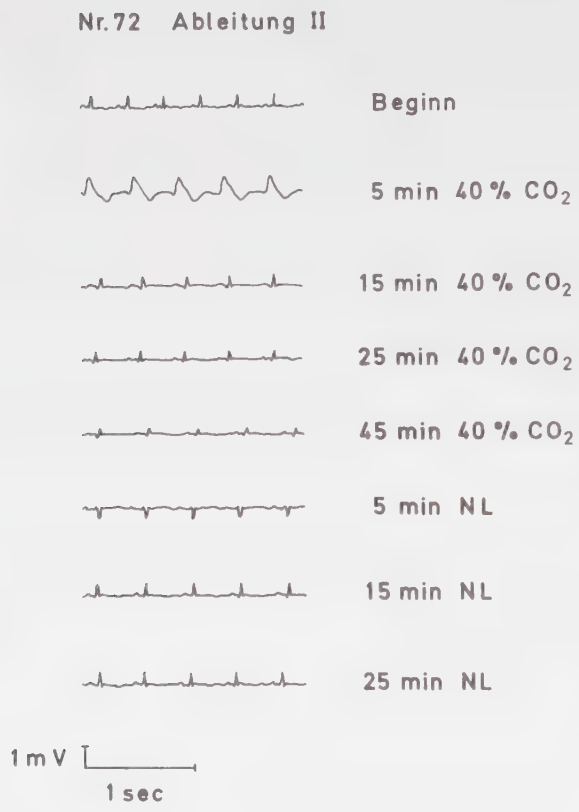

Abb. 9: EKG-Registrierung der Extremitätenableitung II (Katze Nr. 72) unter "recovery"-Bedingungen.

CO_2-Beatmung isoelektrisch. Kurze Zeit nach Beginn der Raumluft-Beatmung sind wieder deutliche EEG-Potentiale zu erkennen, deren Frequenz und Amplitude immer mehr zunehmen. Verglichen mit dem EEG zu Beginn des Versuches sind jedoch noch Unterschiede zu erkennen.

Wie aus Abb. 9 zu erkennen ist, treten kurz nach Beginn der CO_2-Beatmung im EKG Reizleitungs-Störungen auf, die sich bei weiterer CO_2-Gabe normalisieren. Die Herzfrequenz bleibt erniedrigt. Nach dem Übergang zu Raumluft-Beatmung sind Repolarisations-Störungen zu beobachten, die aber ebenfalls wieder abklingen. Die Herzfrequenz nimmt langsam wieder zu.

4. DISKUSSION

Die Aufrechterhaltung der elektrischen Aktivität im Gehirn ist ein Energie-abhängiger Prozess. Die Erhöhung der inspiratorischen CO_2-Konzentration auf 40 - 50 % führt zu einem isoelektrischen EEG. Nach dem Übergang zur Raumluft-Beatmung können jedoch wieder EEG-Potentiale abgeleitet werden. Es lag daher die Vermutung nahe, daß für das Verschwinden des EEG unter Hypercapnie-Bedingungen entweder ein veränderter Energiestatus des Gehirns oder eine Störung der EEG-generierenden Prozesse verantwortlich ist.

Für die Stoffwechsel-Untersuchungen wurde das Cortex-Gewebe gewählt, da einerseits bei der EEG-Registrierung die corticalen Potentialänderungen erfaßt werden, und andererseits bei der Katze nur corticale Gewebsproben mit der Frierstopp-Methode genügend schnell entnommen werden können.

Der Hauptenergie-Lieferant des Gehirns ist unter Normalbedingungen die über den Blutweg antransportierte Glucose und deren oxidativer Abbau (McILWAIN und BACHELARD, 1971). Die hohen CO_2-Konzentrationen (40 %) führen zu einem Anstieg der Blutglucose-Konzentration um 76 %. Einige Autoren führen den Anstieg der Blutglucose auf einen verstärkten Glycogenabbau in der Leber zurück (CANTU et al., 1966; FENN und ASANO, 1956; de LEW et al., 1971), denn CANTU et al. (1966), MORRIS und MILLAR (1962) und NAHAS et al. (1960) beobachteten eine erhöhte Catecholamin-Ausschüttung

in das Blut. Andererseits kann die Glycogenolyserate in der perfundierten Leber durch eine Erhöhung der Adrenalin-Konzentration im Perfusat gesteigert werden (NEWSHOLME und START, 1973). Adrenalin bewirkt über eine Aktivierung der Adenylat-Cyclase eine Erhöhung der c-AMP-Konzentration, die wiederum die enzymatisch inaktive Phosphorylase b in die aktive Phosphorylase a überführt. Unter Normal-Bedingungen wird die Abgabe von Glucose aus der Leber in das Blut durch die Glucose-Konzentration reguliert (NEWSHOLME und START, 1973). Da eine Pufferung der respiratorischen Acidose durch Infusion von TRIS-Lösungen nicht nur zu einem Absinken der Blutglucose-Konzentration, sondern auch zu einer verminderten Catecholamin-Ausschüttung führt (CANTU et al., 1966), scheint das unter Hypercapnie-Bedingungen erniedrigte pH des Blutes über eine Catecholamin-Ausschüttung für die hohe Glucose-Konzentration verantwortlich zu sein. Für diese Hypothese sprechen die "recovery"-Versuche, bei denen mit der Normalisierung des arteriellen pH die Glucose-Konzentration im Blut wieder abnimmt.

Wie Abb. 10 zeigt, ist unter Hypercapnie der Glucose-Gehalt im Cortex-Gewebe mit + 154 % stärker erhöht als im Blut mit + 76 %. Unter "recovery"-Bedingungen dagegen sinkt die Glucose-Konzentration wieder relativ stark ab. Für diesen Hypercapnie-Effekt gibt es zwei mögliche Erklärungen:

1) Der Transport der Glucose aus dem Blut in das Gehirn ist wegen der erhöhten Blutglucose-Konzentration vergrößert. Legt man auch für diese Untersuchungen die von BACHELARD

et al. (1973) bei der Ratte untersuchte Kinetik des Glucose-Transports in das Gehirn zugrunde, sollte eine Erhöhung der Blutglucose von 6,96 auf 12,24 µMol/ml (Hypercapnie) den Glucose-Transport um ca. 30 % steigern.

2) Der Glucose-Verbrauch des Gehirns ist unter den acidotischen Bedingungen kleiner. Umsatzmessungen am Rattengehirn lassen einen verminderten Glucose-Verbrauch erkennen (KOGURE et al., 1973). Untersuchungen an Cortex-Schnitten der Katze unter 10 % CO_2 ergaben ebenfalls eine verringerte Glucose-Utilisation (DOMONKOS und HUSZAK, 1959).

Die regulatorische Signifikanz einer Reaktion, die in vivo nicht im Gleichgewichtszustand ist, kann nach SCRUTTON und UTTER (1968) abgeschätzt werden, wenn man die Konzentration der Substrate und Produkte dieser Reaktion unter veränderten Stoffwechsel-Bedingungen bestimmt. Die Voraussetzung dafür ist jedoch, daß die untersuchten Gewebsproben aus homogenen Zelltypen bestehen, und daß jeder Metabolit nur in einem "pool" vorhanden ist. Wenn man die Methode des Frierstopps benutzt, muß jedoch berücksichtigt werden, daß man Gewebsproben erhält, deren Zellzusammensetzung nicht bekannt ist. Die Metabolit-Konzentrationen vor und nach der Veränderung stellen Durchschnittswerte über alle Zellen dar. Mit dieser Methode kann man allerdings nicht feststellen, ob die einzelnen Zelltypen unterschiedlich auf die veränderte Situation reagiert haben.

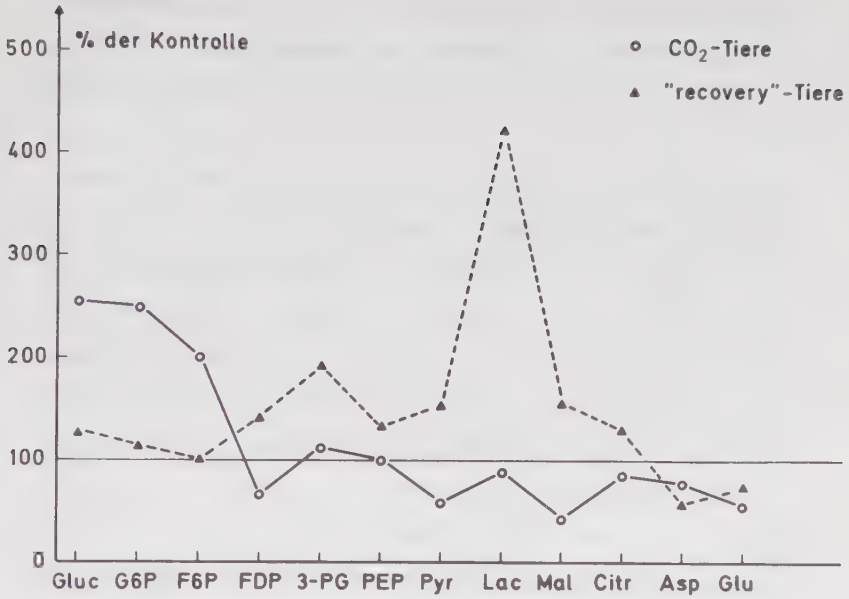

Abb. 10: Prozentuale Konzentrations-Änderungen der corticalen Metabolite der Glycolyse, des Citronensäure-Cyclus und der Aminosäuren Aspartat und Glutamat unter Hypercapnie- und "recovery"-Bedingungen. Der Kontrollwert entspricht 100 %.

Unter diesen Einschränkungen können sowohl absolute Konzentrationen von Substraten im Gewebe als auch Konzentrationsänderungen, die durch einen veränderten Fluß hervorgerufen werden, wichtig sein für die Lokalisation von Kontrollpunkten (LOWRY, 1966). Nach LOWRY et al. (1964) und NEWSHOLME und START (1973) sind die geschwindigkeits-

bestimmenden Schritte in der Glycolyse diejenigen Reaktionen, die von 'non-equilibrium'-Enzymen katalysiert werden. Zu diesen zählen die Hexokinase und die Phosphofructokinase.

Betrachtet man unter diesem Blickpunkt die vorliegenden Ergebnisse unter Hypercapnie, so ist zu erkennen, daß der Gehalt an G6P und F6P gegenüber den Kontrollwerten erhöht ist (Abb. 10). FDP ist der erste Metabolit der Glycolyse, dessen Konzentration verringert ist. Die Konzentrationen der übrigen Glycolyse-Metabolite sind mit Ausnahme von 3-PG und PEP ebenfalls erniedrigt. Dieses Ergebnis spricht für eine Hemmung der Phosphofructokinase.

Die Aktivität der PFK wird durch verschiedene allosterische Aktivatoren (AMP, P_i und NH_4^+) und Inhibitoren (ATP, Citrat und CrP) reguliert (LOWRY und PASSONNEAU, 1966; MANSOUR, 1972). Darüber hinaus beobachteten STRANG und BACHELARD (1973) eine geringe Hemmung der PFK bei ATP/ADP-Quotienten, wie sie auch hier unter starker Hypercapnie vorliegen (vgl. Tab. 4 und Abb. 11). Gleichzeitig zeigt das Enzym eine starke pH-Abhängigkeit. Das pH-Optimum liegt bei pH 7,5 mit ATP-Konzentrationen bis zu 1 mM. Unterhalb von pH 6,8 ist kaum mehr eine Aktivität nachzuweisen (UI, 1966; ADLER et al., 1971). Eine Erhöhung der ATP-Konzentration führt zu einer Verschiebung des pH-Optimums zur alkalischeren Seite hin. Eine Erhöhung des pH in vivo führt zu einer Aktivierung des Enzyms (SCHEUER und BERRY, 1967).

HALPERIN et al. (1967) konnten eine Hemmung der PFK nachweisen, die nur vom pH des Mediums abhängig war, und nicht durch das Vorliegen von Aktivatoren oder Inhibitoren beeinflußt wurde.

Nach WU (1965) führt eine Hemmung der PFK immer zu einer erniedrigten FDP- und einer erhöhten G6P-Konzentration. Die durch die Hemmung der PFK erhöhte G6P-Konzentration kann wiederum eine Produkthemmung der Hexokinase bewirken. (AISENBERG, 1959; ROLLESTONE, 1972). LOWRY und PASSONNEAU (1964) fanden in vitro eine 90 %ige Hemmung der Hexokinase bei einer 1 mM G6P-Konzentration. Unter Hypercapnie-Bedingungen war die G6P-Konzentration 0,234 µMol/g. Wenn man davon ausgeht, daß nach denselben Autoren dieser Metabolit in einem Viertel des Gehirnvolumens gelöst ist, würde der Wert 0,234 µMol/g in etwa einer Konzentration von 1 mM entsprechen.

Eine Hemmung der Phosphofructokinase mit nachfolgender Hemmung der Hexokinase unter Hypercapnie sollte eine verringerte Glycolyserate zur Folge haben. Dafür sprechen auch die abgesunkenen Pyruvat- und Lactat-Konzentrationen (vgl. auch DOMONKOS und HUSZAK, 1959; KOGURE et al., 1973). CRAIG (1944) führte einen direkten Nachweis, daß die veränderte Glycolyserate ein pH-Effekt ist und nicht durch die höhere CO_2-Spannung bedingt ist. Er inkubierte Cortex-Gewebe der Katze einmal bei konstanter HCO_3^--Konzentration und erniedrigtem pH und fand eine niedrigere Lactat-Bildung als unter Normal-Bedingungen. Zum andern führte eine er-

höhte HCO_3^--Konzentration bei konstantem pH zu einer erhöhten Lactat-Bildung. Auch GEVERS und DOWDLE (1963) konnten einen parallelen Zusammenhang zwischen pH-Veränderung und Lactat-Konzentration nachweisen. Es ist daher anzunehmen, daß die Veränderungen der Metabolit-Konzentrationen unter CO_2-Beatmung weniger mit der CO_2-Spannung im Gewebe zusammenhängen, sondern vor allem eine Folge des erniedrigten intracellulären pH sind.

Der Lactat/Pyruvat-Quotient ist nach WILLIAMSON et al. (1967) und VEECH et al. (1973) ein Maß für den Redoxzustand im cytoplasmatischen Raum.

$$\frac{\text{Lactat}}{\text{Pyruvat}} = \frac{\text{NADH} \times H^+}{NAD^+} \times K \qquad \text{Gleichung (1)}$$

Wie die Gleichung (1) zeigt, gilt diese Aussage jedoch nur bei konstantem pH. Da mit Sicherheit das intracelluläre pH unter Hypercapnie kleiner wird (d.h. die Wasserstoffionen-Konzentration größer wird) (WADDELL und BATES, 1969) kann hier keine Aussage darüber gemacht werden, ob und in wie weit die Erhöhung des Lactat/Pyruvat-Quotienten auf eine Änderung des $NADH/NAD^+$-Quotienten zurückzuführen ist.

Unter den "recovery"-Bedingungen ist das extracelluläre pH und wahrscheinlich auch das intracelluläre pH des Gehirns wieder angestiegen. Der corticale Gehalt an G6P und F6P stimmt nahezu oder vollständig überein mit den Kontrollwerten. Alle Glycolyse-Metabolite von FDP bis Lactat sind verglichen mit den Kontroll- und Hypercapnie-Bedingun-

gen in erhöhten Konzentrationen vorhanden (Abb. 10). Aufgrund der niedrigeren G6P-Konzentration kann eine höhere Aktivität der Hexokinase angenommen werden (SACKTOR et al., 1966). Gleichzeitig weist die Erhöhung der Metabolit-Konzentrationen unterhalb von F6P auf eine Aufhebung der PFK-Hemmung hin (MANSOUR, 1972). Nach LOWRY (1966) ist unter diesen Bedingungen die Glycolyserate vergrößert. Insbesondere die Pyruvat-Konzentration ändert sich diesem Autor zufolge parallel zur Umsatzgeschwindigkeit der Glycolyse.

Da Pyruvat, das Substrat der beiden Eingangsreaktionen für den Citronensäure-Cyclus (Pyruvat-Dehydrogenase und Pyruvat-Carboxylase), unter CO_2-Beatmung in verminderter Konzentration vorhanden ist, war zu erwarten, daß auch die Metabolite des Citronensäure-Cyclus in ihrer Konzentration abnehmen. Aus Abb. 10 ist zu erkennen, daß Malat und Citrat unter Hypercapnie tatsächlich in niedrigerer Konzentration vorliegen. Da sich die Citrat-Konzentration weniger stark ändert als die Malat-Konzentration ist zu vermuten, daß unter diesen Bedingungen auch im Citrat-Cyclus mindestens eine Reaktion gehemmt ist.

Der deutliche Anstieg der Malat- und Citrat-Konzentration unter "recovery"-Bedingungen ist leicht erklärbar, wenn man annimmt, daß mit einer höheren Glycolyserate auch der Einstrom von Substraten in den Citronensäure-Cyclus vergrößert ist.

Unter Hypercapnie ist die Konzentration der sich vom Citronensäure-Cyclus ableitenden Aminosäuren Aspartat und Glutamat verringert. Verglichen mit Malat und Citrat nimmt die absolute Konzentration dieser Aminosäuren um ein vielfaches ab (Tab. 3 und Abb. 10). Für diesen Effekt kann also nicht nur eine verringerte Bildung verantwortlich sein, es ist vielmehr anzunehmen, daß diese Aminosäuren unter Hypercapnie zur Auffüllung des Citronensäure-Cyclus dienen und damit zur Energieproduktion beitragen (WATANABE et al., 1970; BETZ und GILBOE, 1973). Unabhängig davon stellten WEYNE et al. (1973) an Ratten fest, daß bei Beatmung mit 10 % CO_2 Glutamat sowohl zu Glutamin amidiert als auch zu γ-Aminobuttersäure decarboxyliert wird. Eine weitere Möglichkeit diskutieren WOODBURY und KARLER (1960). Sie vermuten, daß intracelluläres Aspartat und Glutamat gegen extracelluläres HCO_3^- ausgetauscht wird. Da hierdurch die Anzahl der intracellulären Anionen verringert wird, könnte dies den beobachteten Ausstrom von Na^+- und K^+-Ionen aus den Gehirnzellen erklären.

Der Wiederanstieg der Glutamat-Konzentration unter "recovery"-Bedingungen entspricht den Erwartungen im Hinblick auf die Normalisierung des Stoffwechsels. Dagegen ist eine Erklärung für die weitere Erniedrigung der Aspartat-Konzentration zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Wie der Abb. 11 zu entnehmen ist, steigt der ATP- und AMP-Gehalt des Cortex-Gewebes unter Hypercapnie an, während die ADP-Konzentration abnimmt (siehe auch Tab. 4).

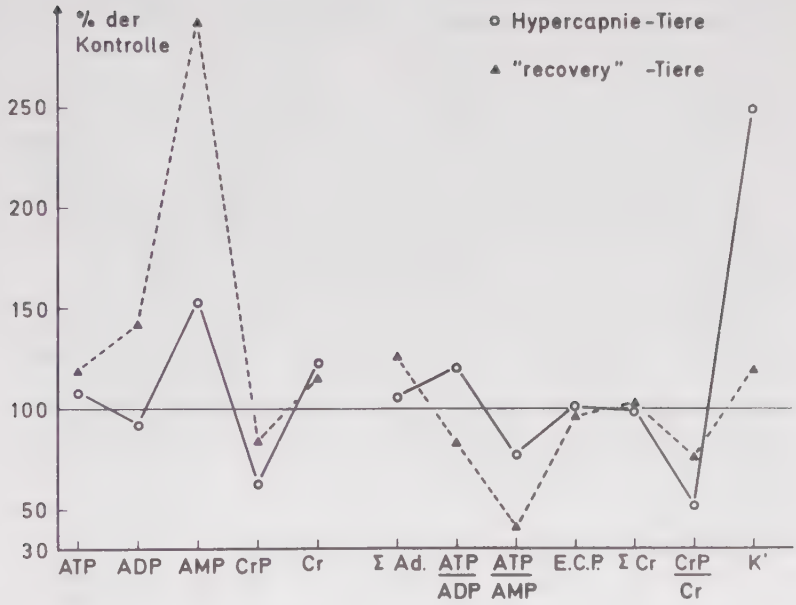

Abb. 11: Prozentuale Änderungen der corticalen Metabolit-Konzentrationen, Quotienten und Summen der Adenin-Nukleotide und der Creatine unter Hypercapnie- und "recovery"-Bedingungen. Der jeweilige Kontrollwert entspricht 100 %.

Da die energiereichen Phosphate in den einzelnen Cortex-Schichten uniform verteilt sind (FOLBERGROVA et al., 1970), kann aus dem unveränderten Wert des E.C.P. geschlossen werden, daß sich der energetische Zustand innerhalb der einzelnen Cortex-Zellen unter diesen Bedingungen nicht geändert hat.

Cr und CrP stehen über die CPK mit den Adenin-Nukleotiden im Gleichgewicht (Gleichung 2) (LOWRY et al., 1964)

$$ATP + Cr \overset{CPK}{\rightleftharpoons} ADP + CrP \qquad \text{Gleichung (2)}$$

Unter Hypercapnie nimmt der CrP-Gehalt in dem Maße ab, wie die Cr-Konzentration ansteigt. Nach SWANSON (1967) existieren im Gehirn zwei CPK-Isoenzyme. Das mitochondriale Isoenzym katalysiert unter physiologischen Bedingungen die Bildung von CrP, während das cytoplasmatische Isoenzym die Bildung von ATP aus CrP begünstigt. Das mitochondriale CPK-Isoenzym besitzt für die physiologisch relevante Reaktionsrichtung ein höheres pH-Optimum (pH 8,5) als das cytoplasmatische Isoenzym (pH 6,5).

Betrachtet man unter diesen Voraussetzungen die Veränderungen der ATP- und CrP-Konzentrationen unter Hypercapnie, so sollte die dadurch hervorgerufene Acidose die Bildung von CrP in oder an den Mitochondrien hemmen. Auf der anderen Seite begünstigt gerade das niedrige pH-Optimum der cytoplasmatischen CPK unter diesen Bedingungen die Bildung von ATP aus CrP. Dies sollte eine Erhöhung des Massenwirkungs-Quotienten K' der CPK-Reaktion zur Folge haben. Wie Abb. 11 zeigt, trifft dies auch tatsächlich zu. Wie im Fall des ECP, so kann auch dieser von vielen Autoren herangezogene Parameter nicht uneingeschränkt für die Beschreibung des eigentlichen Gleichgewichts herangezogen werden, da möglicherweise nicht alle Metabolite in der bei Gewebsproben analysierten Konzentration an der Reaktion teilnehmen.

Wie die wahre Gleichgewichtskonstante für die CPK-Reaktion zeigt (KUBY und NOLTMAN, 1962) (Gleichung 3),

$$K_{CPK} = \frac{[MgATP^{2-}] \times [Cr]}{[MgADP^{-}] \times [CrP^{2-}] \times [H^{+}]} \qquad \text{Gleichung (3)}$$

führt eine Erhöhung der Wasserstoffionen-Konzentration zu einer Verschiebung des Gleichgewichts in Richtung auf MgATP und Cr. Da durch die Beatmung mit hohen CO_2-Konzentrationen eine intracelluläre Acidose anzunehmen ist, könnte die erhöhte Wasserstoffionen-Konzentration für die niedrigere CrP-Konzentration verantwortlich sein. Diese Vermutung wird durch die Arbeit von KOGURE et al. (1973) bestätigt, die unter Hypercapnie (10 % CO_2) eine Verdopplung der Umsatzgeschwindigkeit für CrP fanden.

Den gleichen Autoren zufolge war jedoch der Gesamtumsatz der energiereichen Phosphate unter diesen Bedingungen etwa auf ein Drittel abgesunken. Da die ATP-Konzentration insgesamt im Cortex unter Hypercapnie nur leicht (wenn auch signifikant) ansteigt, liegt die Vermutung nahe, daß sich die Bildung und der Verbrauch von ATP über die Zelle gemittelt in etwa die Waage halten. Aus den früher angeführten Gründen muß angenommen werden, daß die Energieproduktion über die Glycolyse verringert ist. Deshalb kann dieser Befund nur mit einer gleichzeitigen Hemmung der energieverbrauchenden Prozesse vereinbart werden.

Die erhöhte ATP-Konzentration unter "recovery"-Bedingungen (vgl. Abb. 11) steht im Einklang mit einer allgemeinen Steigerung des Stoffwechsels. Mit der erhöhten Glycoliserate steigt auch die CrP-Konzentration wieder an, obwohl der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht wird. Schwierigkeiten bereitet jedoch die Interpretation der Erhöhung sowohl der ADP- als auch der AMP-Konzentration und damit der Summe der Adenin-Nukleotide. Wie in 3.3.3. dargelegt, scheiden Fehler in der Analyse dieser Metabolite mit großer Wahrscheinlichkeit aus. Obzwar die Größe des Adenin- bzw. Adenosin-"pool" nicht bestimmt wurde, könnte die Überführung dieser Metabolite in AMP und ADP für den beobachteten Effekt verantwortlich sein. Die leichte Abnahme des E.C.P. zeigt, daß sich der energetische Zustand des Cortex nur geringfügig geändert hat.

Für die Aufrechterhaltung der elektrischen Aktivität des Nervengewebes ist ein aktiver Ionentransport notwendig. In der Literatur werden verschiedene Faktoren beschrieben, die zum Verschwinden des EEG führen. DÖRING et al. (1970) zeigten, daß bei Ischämie oder Anoxie die neuronalen Membranpotentiale nicht mehr aufrechterhalten werden können, weil die Vorräte an energiereichen Phosphaten erschöpft waren, während bei Narkotikum-Überdosierung die Hemmung der elektrischen Aktivität des Gehirns nicht auf einem corticalen Energiedefizit beruht. Entscheidend ist hier offenbar eine direkte Blockierung der bioelektrischen Erregungsprozesse durch Membranstabilisierung. SCHMAHL et al.

(1966) und DUFFY et al. (1972) berichteten, daß das EEG unter hypoxischen Bedingungen isoelektrisch werden kann, ohne daß dies von einer Veränderung des ATP-Gehalts begleitet wird. Die CrP-Konzentration war jedoch signifikant erniedrigt. DUFFY et al. (1972) vertreten die Hypothese, daß unter Sauerstoffmangel-Bedingungen die elektrische Aktivität des Gehirns durch einen Schutzmechanismus stillgelegt wird, um zu verhindern, daß die Energiereserven vollständig ausgeschöpft werden.
LOWRY et al. (1964) berichten, daß bei einer Energieverarmung der Zelle die Konzentration von CrP schneller abnimmt als die des ATP. CrP könnte dadurch der empfindlichste Indikator für den Energiezustand des Cytoplasmas sein, da es vorwiegend in diesem Zellkompartiment vorkommt (SWANSON, 1967). Dabei muß allerdings berücksichtigt werden, daß die CrP-Konzentration vom pH beeinflußt wird. Unter Hypercapnie ist die CrP-Konzentration auf die Hälfte abgesunken und gleichzeitig das EEG isoelektrisch. In einigen Fällen war die CrP-Konzentration nicht wesentlich niedriger als unter Kontrollbedingungen und trotzdem kein EEG vorhanden. Da unter "recovery"-Bedingungen die CrP-Konzentration wieder ansteigt und gleichzeitig EEG-Potentiale abgeleitet werden können, scheint zwar ein notwendiger, aber möglicherweise nicht hinreichender Zusammenhang zwischen EEG und CrP-Konzentration zu bestehen. Die Arbeitsgruppe SWAAB und BOER (1972) postuliert sogar eine spezifische Rolle des CrP für die Aufrechterhaltung des EEG.

Wie McILWAIN und BACHELARD (1971) beschrieben, gehen 25 - 40 % des Gesamtenergie-Verbrauchs des Gehirns zu Lasten der Ionen-Transport-Prozesse. Eine Hemmung der Na^+-K^+-abhängigen ATPase könnte daher einen verminderten Energie-Verbrauch bedingen.

Änderungen der Na^+- und K^+-Konzentrationen im Liquor sollten eine mögliche Hemmung des Ionentransports erkennen lassen. Untersuchungen von VENTURINI und PALLADINI (1973), LEWIN (1971) und BALDY-MOULINIER (1971/1972 und 1972) zeigten, daß durch eine Hemmung der Na^+-K^+-ATPase Kalium-Ionen in den Extracellulär-Raum und Natrium-Ionen in den Intracellulär-Raum übergehen. Unter Bedingungen, die zu einem isoelektrischen EEG führen, ist im Liquor jedoch die K^+-Konzentration stark angestiegen, während der Na^+-Gehalt nur minimal erhöht ist (vgl. Abb. 4). Daraus folgt, daß die intracelluläre Na^+-Konzentration annähernd konstant geblieben bzw. die K^+-Konzentration erniedrigt sein muß. Es kann daher keine eindeutige Beziehung zwischen den Ionen-Verschiebungen unter Hypercapnie und einer Hemmung der ATPase abgeleitet werden.

Außerdem sind noch andere Mechanismen für die Kalium-Ionen-Erhöhung denkbar. Aus Abb. 12 ist zu erkennen, daß ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen pH-Erniedrigung und K^+-Erhöhung im Liquor besteht. Nach BROWN und GOOTT (1963) könnte dies die Folge eines Austausches von extracellulären Wasserstoffionen gegen intracelluläre Kalium-

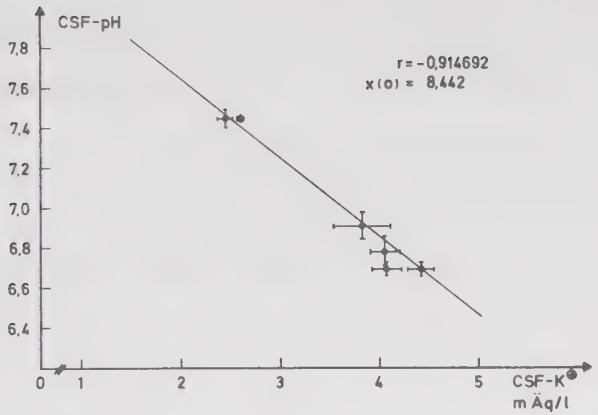

Abb. 12: Regressionsanalyse CSF-pH /CSF-K^+. Zur Berechnung der Regressionsgeraden wurden die Einzelwerte des pH mit den entsprechenden K^+-Konzentrationen herangezogen. Eingetragen sind die Mittelwerte des pH mit zugehörigen K^+-Konzentrationen, jeweils mit Standardabweichungen.

Ionen sein. Eine ähnliche Interpretation lassen die Ergebnisse von WOODBURY et al. (1958) zu, die unter Beatmung mit 50 % CO_2 einen Anstieg des Quotienten $Na^+_{extern}/Na^+_{intern}$ und einen Abfall des Quotienten K^+_i/K^+_e fanden. Der gesamte Kationen-Gehalt der Gehirnzellen (unter der Annahme, daß er sich aus Kalium- und Natrium-Ionen zusammensetzt) war erniedrigt. Die genannten Autoren vermuten, daß dies durch die Abnahme des intracellulären Gehaltes an organischen Anionen verursacht wurde.

Eine weitere Erklärung für die Ionen-Verschiebungen unter Hypercapnie kann eine Permeabilitäts-Änderung der Zellmembran sein (PRILL, 1969). Wenn die Erniedrigung des pH oder die Erhöhung des pCO_2 eine solche Permeabilitätsänderung tatsächlich hervorruft, dann ist sie reversibel, da nach Absetzen der CO_2-Beatmung die K^+-Konzentration im Liquor wieder auf den Kontrollwert absinkt.

Wie aus den vorliegenden Ergebnissen hervorgeht, ändern sich mit dem Verschwinden des EEG durch die Beatmung mit hohen CO_2-Konzentrationen eine ganze Reihe von Parametern. Zum jetzigen Zeitpunkt kann nicht entschieden werden, in wie weit das Verschwinden des EEG auf

1) die intracelluläre pH-Erniedrigung,
2) die erniedrigte CrP-Konzentration im Cortex,
3) die erhöhte K^+-Konzentration im Liquor, oder
4) auf Permeabilitätsänderungen der verschiedenen Membransysteme

zurückzuführen ist, oder ob nicht ein synergistisches Zusammenwirken dieser Veränderungen für diesen Effekt verantwortlich ist. Ferner ist nicht auszuschließen, daß noch zusätzliche, hier nicht analysierte Faktoren beteiligt sind.

In weiteren Versuchen sollte es jedoch möglich sein, die genannten Veränderungen im Hinblick auf das EEG isoliert zu untersuchen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Beatmung narkotisierter Katzen mit steigenden CO_2-Konzentrationen bis zu 40 - 50 % CO_2 in Sauerstoff führt zu einem isoelektrischen EEG. Unter diesen Bedingungen fällt das extracelluläre pH im Blut und Liquor stark ab. Gleichzeitig steigt die K^+-Konzentration im Liquor an. Die Glucose-Konzentration steigt im Blut mit + 76 % und im Cortex-Gewebe mit + 154 % signifikant an. Die beobachteten Konzentrationsveränderungen der Glycolyse-Metabolite (Erhöhung der G6P- und F6P-Konzentration und Erniedrigung der FDP-, Pyruvat- und Lactat-Konzentration) lassen erkennen, daß unter Hypercapnie die Phosphofructokinase und Hexokinase gehemmt und damit die Glycolyserate verringert ist. Obwohl das "energy charge potential" (nach ATKINSON, 1968) unter Hypercapnie unverändert und die ATP-Konzentration leicht erhöht ist (von 1,898 auf 2,044 µMol/g Frischgewicht), werden um 40 % erniedrigte CrP-Konzentrationen gefunden.

Die Beatmung mit Raumluft im Anschluß an die CO_2-Beatmung führt zum Wiederauftreten von EEG-Potentialen. Das pH und der CO_2-Partialdruck im Blut bzw. im Liquor sind wieder weitgehend normal, desgleichen die K^+-Konzentration im Liquor. Ein Absinken der corticalen Glucose-, G6P- und F6P-Konzentrationen in Richtung auf die Kontrollwerte und der signifikante Anstieg der FDP-, 3-PG-, Pyruvat- und

Lactat-Konzentrationen weisen auf eine Reaktivierung der Phosphofructokinase, und damit auf eine erhöhte Glycolyserate hin. Die ATP-Konzentration steigt noch stärker an; der corticale CrP-Gehalt hat wieder 84 % des Kontrollwertes erreicht.

Die genannten Stoffwechsel-Veränderungen lassen sich zwanglos durch eine intracelluläre pH-Erniedrigung unter Hypercapnie erklären. Für das Verschwinden des EEG unter diesen Bedingungen können darüber hinaus noch andere Faktoren verantwortlich sein, wie z.B. die erniedrigten corticalen CrP-Konzentrationen, die Erhöhung der K^+-Konzentration im Liquor und Permeabilitätsänderungen der verschiedenen Membransysteme.

schwanken die Werte ohne Narkose zwischen 0,315 und 0,395 µMol/g (DUFFY et al., 1972; GOLDBERG et al., 1966; KING et al., 1973). Unter Narkose sinkt der Wert auf 0,220 µMol/g ab (KING et al., 1973). Im Rattengehirn (ohne Narkose) wurden 0,236 bzw. 0,263 µMol/g Citrat gefunden (KELLER et al., 1972; VEECH et al., 1973). Der corticale Aspartat-Gehalt liegt mit 3,321 µMol/g höher als bei KOYAMA (1972) (2,26 µMol/g).
Bei den hier vorliegenden Versuchen beträgt die Glutamat-Konzentration 9,971 µMol/g. In der Literatur werden Werte von 9,49 µMol/g (DOBKIN, 1970), 9,67 µMol/g (KOYAMA, 1972) und 10,9 µMol/g (JOHNSON und APRISON, 1971) angegeben.

3.2. Hypercapnie-Tiere

3.2.1. Blutgase und Liquorgase

Die Beatmung der Katzen mit steigenden CO_2-Konzentrationen führt zu einer extra- und intracellulären respiratorischen Acidose (WADDELL und BATES, 1969). In Abb. 2 ist das mittlere pH des arteriellen und cerebralvenösen Blutes sowie des Liquors in Abhängigkeit von der CO_2-Konzentration aufgetragen. (Einzelwerte in Tab. I A, II A und III A). Bei hohen CO_2-Konzentrationen sind die bei Spontanatmung zu beobachtenden Unterschiede im pH des arteriellen und cerebralvenösen Blutes nicht mehr vorhanden (vgl. 3.1.1.). Der pH-Ab-

fall im Liquor ist kleiner als im Blut. Dies ist möglicherweise auf den Einstrom von HCO_3^- aus dem Gehirn in den Liquor zurückzuführen (SWANSON und ROSENGREN, 1962). Eine Abdiffusion von CO_2 könnte diesen Effekt noch verstärken. Der HCO_3^--Gehalt des Blutes oder des Liquors wurde nicht bestimmt.

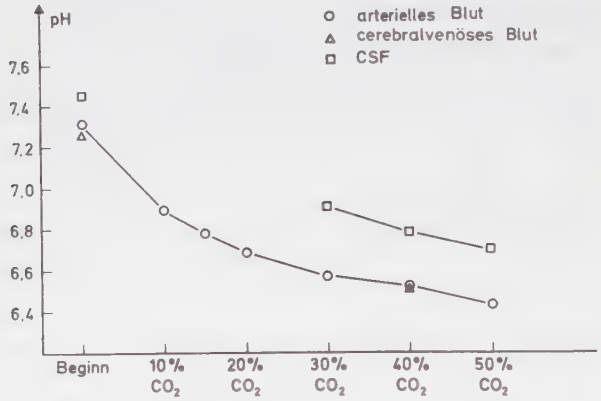

Abb. 2: Abhängigkeit des mittleren pH im arteriellen und cerebralvenösen Blut sowie im Liquor von der inspiratorischen CO_2-Konzentration. Die Standardabweichungen wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

Bleich, H.L., P.M. Berkman und W.B. Schwartz: The response of cerebrospinal fluid composition to sustained hypercapnia. J. clin. Invest. 43, 11-16 (1964)

Bradbury, M.W.B. und C.R. Kleeman: Stability of the potassium content of cerebrospinal fluid and brain. Amer. J. Physiol. 213, 519-528 (1967)

Bremer, F. und J. Thomas: Action de l'anoxhémie, l'hypercapnie et l'acapnie sur l'activité électrique du cortex cérébral. C.R. Soc. Biol. (Paris) 123, 1256-1261 (1936)

Brown Jr., E.B. und B. Goott: Intracellular hydrogen ion changes and potassium movement. Amer. J. Physiol. 204, 765-770 (1963)

Bücher, T. und H.-J. Hohorst: D-Fructose-1.6-diphosphat, Dihydroxyacetonphosphat und D-Glycerinaldehyd-3-phosphat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1282-1288.

Cantu, R.C., G.G. Nahas und W.M. Manger: Effect of hypercapnic acidosis and of hypoxia on adrenal catecholamine output of the spinal dog. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 122, 434-437 (1966)

Carl, J.L. und L.J. King: Hexose and pentose phosphates in brain during convulsions. J. Neurochem. 17, 293-295 (1970)

Craig, F.N.: The effect of carbon dioxide tension on the metabolism of cerebral cortex and medulla oblongata. J. gen. Physiol. 27, 325-338 (1944)

Czok, R.: D-Glycerat-3-Phosphat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1389-1392.

Czok, R. und W. Lamprecht: Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-Phosphat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1407-1411.

Dagley, S.: Citrat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie, 1970, p.1520-1523.

Dejours, P. und A. Lacaisse: Arterial blood pH and partial pressures of CO_2 and O_2 in normal awake cats. J. Physiol. (Paris) 63, 87-90 (1971)

Dell, P. und M. Bonvallet: Contrôle direct et réflexe de l'activité du système réticulaire activateur ascendant du tronc cérébrale par l'oxygène et le gaz carbonique du sang. C.R. Soc. Biol. (Paris) 148, 858-885 (1954)

Dobkin, J.: Reversible changes in glutamine levels in the cat cerebral cortex evoked by afferent electrical stimulation and by administration of pentamethylenetetrazol (pentylenetetrazol). J. Neurochem. 17, 237-246 (1970)

Domonkos, J. und I. Huszák: Effect of hydrogen ion concentration on the carbohydrate metabolism of brain tissue. J. Neurochem. 4, 238-243 (1959)

Döring, H.J., R.R. Olbrisch unter Mitarbeit von J. Schrader und H. Lang: Elektrocorticogramm, Bestandspotential des Gehirns und energiereiche Phosphatfraktionen der Hirnrinde bei Narkotikumüberdosierung, Ischämie und Cyanidvergiftung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 319, 12-35 (1970)

Duffy, T.E., S.R. Nelson und O.H. Lowry: Cerebral carbohydrate metabolism during acute hypoxia and recovery. J. Neurochem. 19, 959-977 (1972)

Eklöf, B. und B.K. Siesjö: The effect of bilateral carotic artery ligation upon the blood flow and the energy state of the rat brain. Acta physiol. scand. 86, 155-165 (1972)

Fenn, W.O. und T. Asano: Effects of carbon dioxide inhalation on potassium liberation from liver. Amer. J. Physiol. 185, 567-576 (1956)

Ferrendelli, J.A. und D.B. McDougal Jr.: The effect of audiogenic seizures on regional CNS energy reserves, glycolysis and citric acid cycle flux. J. Neurochem. 18, 1207-1220 (1971)

Folbergróva, J., O.H. Lowry und J.V. Passonneau: Changes in metabolites of the energy reserves in individual layers of mouse cerebral cortex and subjacent white matter during ischemia and anesthesia. J. Neurochem. 17, 1155-1162 (1970)

Folbergróva, J., V. MacMillan und B.K. Siesjö: The effect of moderate and marked hypercapnia upon the energy state and upon the cytoplasmic NADH/NAD^+ ratio of the rat brain. J. Neurochem. 19, 2497-2505 (1972a)

Folbergróva, J., V. MacMillan und B.K. Siesjö: The effect of hypercapnic acidosis upon some glycolytic and Krebs cycle associated intermediates in the rat brain. J. Neurochem. 19, 2507-2517 (1972b)

Gatfield, P.D., O.H. Lowry, D.W. Schulz und J.V. Passonneau: Regional energy reserves in mouse brain and changes with ischemia and anesthesia. J. Neurochem. 13, 185-195 (1966)

Gellhorn, E.: On the physiological action of carbon dioxide on cortex and hypothalamus. Electroenceph.clin. Neurophysiol. 5, 401-413 (1953)

Gerard, R.W., W.H. Marshall und L.J. Saul: Electrical activity of the cat's brain. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 36, 675-738 (1936)

Gevers, W. und E. Dowdle: The effect of pH on glycolysis in vitro. Clin. Sci. 25, 343-349 (1963)

Gilbert, J.C.: Effect of phenobarbitone on glucose transport and membrane ATPase activities of cerebral cortex. Brit. J. Pharmacol. 44, 338P-339P (1972)

Goldberg, N.D., J.V. Passonneau und O.H. Lowry: Effects of changes in brain metabolism on the level of citric acid cycle intermediates. J. biol. Chem. 241, 3997-4003 (1966)

Granholm, L., A. Kaasik, L. Nilsson und B.K. Siesjö: The lactate/pyruvate ratios of cerebrospinal fluid of rats and cats related to the lactate/pyruvate, the ATP/ADP, and the phosphocreatine/creatine ratios of the brain. Acta physiol. scand. 74, 398-409 (1968)

Granholm, L. und B.K. Siesjö: The effects of hypercapnia and hypocapnia upon the cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and upon the lactate, pyruvate, ATP, ADP,phosphocreatine and creatine concentrations of cat brain tissue. Acta physiol. scand. 75, 257-266 (1969)

Gurdjian, E.S., J.E. Webster und W.E. Stone: Cerebral constituents in relation to blood gases. Amer. J. Physiol. 156, 149-157 (1949)

Gyarfas, K. und G.H. Pollock: The subcortical effects of carbon dioxyde in the cat. Arch. int. Pharmacodyn. 90, 233-240 (1952)

Halperin, M.L., M.L. Karnovsky und A.S. Relmann: On the mechanism by which glycolysis responds to pH. Implications for acid-base homeostasis. Clin. Res. 15, 359 (1967)

Herbert, D.A. und R.A. Mitchell: Blood gas tensions and acid-base balance in awake cats. J. appl. Physiol. 30, 434-436 (1971)

Hohorst, H.-J.: L-(+)-Lactat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1425-1429.

Hohorst, H.-J.: D-Glucose-6-phosphat und D-Fructose-6-phosphat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1200-1204.

Ivanov, Yu.N.: Changes in electrical acitivity of different brain regions in cats and dogs exposed to carbon dioxide. Fed. Proc. 22, T13-T18 (1963)

Jaworek, D., W. Gruber und H.U. Bergmeyer: Adenosin-5'-diphosphat und Adenosin-5'-monophosphat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 2051-2055.

Johnson, J.L. und M.H. Aprison: The distribution of glutamate and total free amino acids in thirteen specific regions of the cat central nervous system. Brain Res. 26, 141-148 (1971)

Keller, K., H. Kolbe, K. Lange und H. Herken: Behaviour of the glycolytic system of rat brain and kidney in vivo after inhibition of the glucosephosphate isomerase. II. Substrate concentrations under the influence of ischemia, 6-amino-nicotinamide, and 2-deoxyglucose. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 1389-1400 (1972)

King, L.J., J.L. Carl und L. Lao: Carbohydrate metabolism in brain during convulsions and its modification by phenobarbitone. J. Neurochem. 20, 477-485 (1973)

King, L.J., O.H. Lowry, J.V. Passonneau und V. Venson: Effects of convulsants on energy reserves in the cerebral cortex. J. Neurochem. 14, 599-611 (1967)

Klein, J.R. und N.S. Olsen: Effect of convulsive activity upon the concentration of brain glucose, glycogen, lactate, and phosphates. J. biol. Chem. 167, 747-756 (1947)

Kogure, K., R. Busto, P. Scheinberg und O.M. Reinmuth: Abstract of the International Symposium on Cerebral Circulation and Metabolism. Philadelphia, Juni 1973.

Kornmüller, A.E. und W. Noell: Über den Einfluß der Kohlensäurespannung auf bioelektrische Hirnrindenphänomene. Pflügers Arch. ges. Physiol. 247, 660-684 (1944)

Koyama, I.: Amino acids in the cobalt-induced epileptogenic and nonepileptogenic cat's cortex. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 50, 740-752 (1972)

Kuby, S.A. und E.A. Noltmann: ATP - creatine transphosphorylase. In: The Enzymes, Ed.: P.D. Boyer, H. Lardy und K. Myrback. New York: Academic Press, 1962, p. 515-603.

Lamprecht, W., P. Stein, F. Heinz und H. Weisser: Creatinphosphat. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1729-1733.

Lamprecht, W. und I. Trautschold: ATP, Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-phosphat Dehydrogenase. In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 2024-2033.

Lew, M.F.de, A. Grassi und H.E. Cingolani: Effect of hypercapnic acidosis on free fatty acid levels. Arch. int. Physiol. Biochem. 79, 689-698 (1971)

Lewin, E.: Epileptogenic cortical foci induced with ouabain. Sodium, potassium, water content and sodium-potassium-activated ATPase activity. Exp. Neurol. 30, 172-177 (1971)

Lowry, O.H.: Metabolite levels as indicators of control mechanisms. Fed. Proc. 25, 846-849 (1966)

Lowry, O.H. und J.V. Passonneau: The relationships between substrates and enzymes of glycolysis in brain. J. biol. Chem. 239, 31-42 (1964)

Lowry, O.H. und J.V. Passonneau: Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase. J. biol. Chem. 241, 2268-2279 (1966)

Lowry, O.H., J.V. Passonneau, F.X. Hasselberger und D.W. Schulz: Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. J. biol. Chem. 239, 18-30 (1964)

MacKay, J.L.: Effects of a narcotic level of carbon dioxide on the plasma potassium and respiration of cats. Amer. J. Physiol. 151, 469-478 (1947)

Malorny, G.: Das Verhalten der Elektrolyte in Blut und Gewebe bei erhöhter CO_2-Spannung der Atmungsluft. Naunyn-Schmiedeberger's Arch. exp. Path. Pharmak. 205, 684-729 (1948)

Mansour, T.E.: Phosphofructokinase. In: Current Topics in Cellular Regulation, Ed.: B.L. Horecker und E.R. Stadtman. New York, London: Academic Press 1972, Vol. 5, 1-46.

Mattson, J.L., J.M. Stinson und Ch.S. Clark: Electroencephalographic power-spectral changes coincident with onset of carbon dioxide narcosis in rhesus monkey. Amer. J. vet. Res. 33, 2043-2049 (1972)

Mayman, C.I., P.D. Gatfield und B.M. Breckenridge: The glucose content of brain in anaesthesia. J. Neurochem. 11, 483-487 (1964)

McElroy, W.T. und H. Spitzer: Mobilization of free fatty acids in dogs during respiratory acidosis. J. appl. Physiol. 16, 339-341 (1961)

McIlwain, H. und H.S. Bachelard: Biochemistry and the Central Nervous System. Edinburgh und London: Churchill Livingstone, 4. Auflage, 1971.

Messeter, K. und B.K. Siesjö: The effect of acute and chronic hypercapnia upon the lactate, pyruvate, α-keto-glutarate, glutamate and phosphocreatine contents of the rat brain. Acta physiol. scand. 83, 344-352 (1971)

Meyer, J.S. und F. Gotoh: Metabolic and electroencephalographic effects of hyperventilation (experimental study of brain oxygen and carbon dioxide tension, pH, EEG and blood flow during hyperventilation). Arch. Neurol. (Chic.) 3, 539-552 (1960)

Miller, A.L., R.A. Hawkins und R.L. Veech: The mitochondrial redox state of rat brain. J. Neurochem. 20, 1393-1400 (1973)

Minard, F.N. und R.V. Davis: Effect of chlorpromazine, ether and phenobarbital on the active-phosphate level of rat brain: An improved extraction technique for acid-soluble phosphates. Nature (Lond.) 193, 277-278 (1962)

Morrice, J.K.W.: Slow wave production in the E.E.G., with reference to hyperpnea, carbon dioxide and autonomic balance. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 8, 49-72 (1956)

Morris, M.E. und R.A. Millar: Blood pH / plasma catecholamine relationships: Respiratory acidosis. Brit. J. Anesth. 34, 672-681 (1962)

Nahas, G.G., J.C. Ligou und B. Mehlman: Effects of pH changes on O_2 uptake and plasma catecholamine levels in the dog. Amer. J. Physiol. 198, 60-66 (1960)

Newsholme, E.A. und C. Start: Regulation in Metabolism. London, New York, Sydney, Toronto: John Wiley & Sons, 1973.

Nilsson, L. und B.K. Siesjö: The effect of anesthetics on the tissue lactate, pyruvate, phosphocreatine, ATP and AMP concentrations, and on intracellular pH in the rat brain. Acta physiol. scand. 80, 142-144 (1970)

Otomo, E. und R. Mikami: Clinical studies on the relationship of the electroencephalogram to pH and pCO_2 in arterial blood. Neurology (Minneap.) 15, 1063-1070 (1965)

Pannier, J.L., J. Weyne und I. Leusen: The CSF / blood potential and the regulation of the bicarbonate concentration of CSF during acidosis in the cat. Life Sci. 10, Part I, 287-300 (1971)

Polak, A., G.D. Haynie, R.M. Hays und W.B. Schwartz: Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. J. clin. Invest. 40, 1223-1237 (1962)

Pollock, G.H.: Central inhibitory effects of carbon dioxide (Felis domesticus). J. Neurophysiol. 12, 315-324 (1949)

Prill, A.: Die Bedeutung des K^+/Ca^{++} Quotienten sowie der isolierten Kalium-Erhöhung im Liquor cerebrospinalis für die Beurteilung zentralnervöser Funktionen. Dtsch. med. Wschr. 94, 1743-1749 (1969)

Reich, P., S.J. Geyer und M.L. Karnovsky: Metabolism of brain during sleep and wakefulness. J. Neurochem. 19, 487-497 (1972)

Rollestone, F.S.: A theoretical background to the use of measured concentrations of intermediates in study of the control of intermediary metabolism. In: Current Topics in Cellular Regulation, Ed.: B.L. Horecker und E.R. Stadtman. New York, London: Academic Press 1972, Vol. 5, p. 47-75.

Sacktor, B., J.E. Wilson und C.G. Tiekert: Regulation of glycolysis in brain, in situ, during convulsions. J. biol. Chem. 241, 5071-5075 (1966)

Schäfer, K.E., C.T.G. King, J.L. Mego und E.E. Williams: Effect of a narcotic level of CO_2 on adrenal cortical activity and carbohydrate metabolism. Amer. J. Physiol. 183, 53-62 (1955)

Schäfer, K.E., H. Storr und K. Scheer: Über langdauernde Einwirkung verschieden hoher CO_2-Konzentrationen auf Meerschweinchen. Pflügers Arch. ges. Physiol. 251, 741-764 (1949)

Scheuer, J. und M.N. Berry: Effect of alkalosis on glycolysis in the isolated rat heart. Amer. J. Physiol. 213, 1143-1148 (1967)

Schindler, U., E. Betz, H. Pfeiffer und M. Strohm: Cortical metabolites during constant high CO_2-concentrations and their changes during pH variation.Europ. Neurol., 6, 83-87 (1971/1972)

Schindler, U., E. Gärtner und E. Betz: Energy-rich metabolites and EEG in hypoxia and in hypercapnia. In: Advances in Experimental Medicine and Biology, Ed.: H.I. Bicher und D.F. Bruley. New York: Plenum Press 1973, Vol. 37A, p. 233-238.

Schlote, W., E. Betz, U. Knebel und H. Ngyen-Duong: EEG-Veränderungen und Dendritenschwellung bei schwerer respiratorischer Acidose. Pflügers Arch. ges. Physiol. 316, R74-75 (1970)

Schmahl, F.W., E. Betz, E. Dettinger und H.J. Hohorst: Energiestoffwechsel der Großhirnrinde und Electroencephalogramm bei Sauerstoffmangel. Pflügers Arch. ges. Physiol. 292, 46-59 (1966)

Schmahl, F.W., E. Betz, H. Talke und H.J. Hohorts: Energiereiche Phosphate und Metabolite des Energiestoffwechsels der Großhirnrinde der Katze. Biochem. Z. 342, 518-531 (1965)

Scribner, B.H., K. Fremont-Smith und J.M. Burnell: The effect of acute respiratory acidosis on the internal equilibrium of potassium. J. clin. Invest. 34, 1276-1285 (1955)

Scrutton, M.C. und M.F. Utter: The regulation of glycolysis and gluconeogenesis in animal tissues. Ann. Rev. Biochem. 37, 249-302 (1968)

Siesjö, B.K., K. Messeter und V. McMillan: Carbon dioxide and cerebral energy metabolism. Ann. Anesth. franc., Spécial 2, 47-54 (1972)

Strang, R.H.C. und H.S. Bachelard: Rates of cerebral glucose utilization in rats anaesthetized with phenobarbitone. J. Neurochem. 20, 987-996 (1973)

Swaab, D.F. und K. Boer: The presence of biologically labile compounds during ischemia and their relationship to EEG in rat cerebral cortex and hypothalamus. J. Neurochem. 19, 2843-2853 (1972)

Swanson, A.G. und H. Rosengren: Cerebrospinal fluid buffering during acute experimental respiratory acidosis. J. appl. Physiol. 17, 812-814 (1962)

Swanson, A.G., L.S. Stavney und F. Plum: Effects of blood pH and carbon dioxide on cerebral electrical activity. Neurology (Minneap.) 8, 787-792 (1958)

Swanson, P.D.: The particulate adenosine triphosphate-creatine phosphotransferase from brain: Its distribution in subcellular fractions and its properties. J. Neurochem. 14, 343-356 (1967)

Ui, M.: A role of phosphofructokinase in pH dependent regulation of glycolysis. Biochim. Biophys. Acta (Amst.) 124, 310-322 (1966)

Veech, R.L., R.L. Harris, D. Veloso und E.H. Veech: Freezeblowing: A new technique for the study of brain in vivo. J. Neurochem. 20, 183-188 (1973)

Venturini, G. und G. Palladini: ATPase activity, sodium and potassium content in guinea pig cortex after ouabain treatment in vivo. J. Neurochem. 20, 237-239 (1973)

Waddell, W.J. und R.G. Bates: Intracellular pH. Physiol. Rev. 49, 285-329 (1969)

Watanabe, S., S. Otsuki, K. Mitsunobu, T. Sannomiya und N. Okumura: (U-^{14}C) glucose metabolism of the perfused cat brain with blood flow disturbances. J. Neurochem. 17, 1571-1577 (1970)

Weyne, J., G. Demeester und I. Leusen: Effects of carbon dioxide, bicarbonate and pH on lactate and pyruvate in the brain of rats. Pflügers Arch. ges. Physiol. 314, 292-311 (1970)

Weyne, J., F. van Leuven und I. Leusen: Glutamate and glutamine in the rat brain: Influence of acute pCO_2 changes in normal rats and rats under sustained hypercapnia or hypocapnia. Life Sci. 12, Part II, 211-218 (1973)

Williamson, D.H., P. Lund und H.A. Krebs: The redox state of free nicotine-amide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. Biochem. J. 103, 514-527 (1967)

Witt, I.: L-Glutamat. Bestimmung mit Glutamat-Dehydrogenase und dem 3-Acetylpyridin-Analogen des NAD (APAD). In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1663-1666.

Witt, I.: L-Malat. Bestimmung mit Malat-Dehydrogenase und dem 3-Acetylpyridin-Analogen des NAD (APAD). In: Methoden der enzymatischen Analyse, Ed.: H.U. Bergmeyer. Weinheim: Verlag Chemie 1970, p. 1548-1551.

Wollenberger, A., O. Ristan und G. Schoffa: Eine einfache Technik der extrem schnellen Abkühlung größerer Gewebsstücke. Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, 399-412 (1960)

Woodbury, D.M. und R. Karler: The role of carbon dioxide in the nervous system. Anesthesiology 21, 686-703 (1960)

Woodbury, D.M., L.T. Rollins, M.D. Gardner, W.L. Hirschi, J.R. Hogan, M.L. Rallison, G.S. Tanner und D.A. Brodie: Effects of carbon dioxide on brain excitability and electrolytes. Amer. J. Physiol. 192, 79-90 (1958)

Wu, R.: Rate-limiting factors in glycolysis and inorganic orthophosphate transport in rat liver and kidney slices. J. biol. Chem. 240, 2373-2381 (1965)

Wyke, M.B.: Brain Function and Metabolic Disorders. London: Butterworth, 1963.

Ausgangswerte

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
23	7,41	1o4	21,9		
24	7,36	91,5	24		
25	7,36	1o6,5	17,25	2,89o	155,11
28	7,53	74	16,8	3,683	164,42
29				4,169	16o,16
3o	7,27	1o5,5	29,5		
32	7,19	98	47,5		
33	7,34	1o7,5	28,5		
34	7,27	119,5	27		
35	7,29	112,5	27,5	2,66o	161,76
36	7,34	1o1	32	3,35o	161,63
37	7,29	96	28	2,519	156,68
38				2,251	152,5o
39	7,23	112,5	32,5	3,o43	165,59
4o	7,24	79	38,5	3,o43	162,81
41	7,14	1o6	33,5	2,174	153,72
42	7,27	85	26,5	2,5o6	162,o3
43	7,29	125	18,5	3,12o	15o,54
44	7,23		27,25	2,89o	142,76
45	7,35	95	27,5		
46	7,26	111	19,5		
47	7,27	89	21,9		
48	7,24	11o,5	23,5		
49	7,29	99	21		
5o	7,33	95,5	28,8		
51	7,35	112,5	21,5	2,941	156,o7
52	7,27	115	19,5		
53	7,29	9o,5	24,35		

Tab. I A: Arterielle Blutgase (pO_2 und pCO_2 in mm Hg) und Elektrolyt-Gehalte (in mÄq/l) jeweils zu Beginn der Experimente und unter Hypercapnie- und "recovery"-Bedingungen.

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
54	7,33	126	18,75	2,43o	169,9o
55	7,46			3,248	163,o3
56	7,34	12o	16,35	3,862	15o,o6
57	7,4o	98	25,5	3,4o1	158,33
58	7,29	96,5	27,5		
59	7,4o	9o	18,95		
6o	7,25		24	3,146	155,63
61	7,44	1o7	18,7	3,6o6	161,24
62	7,36	124		3,222	17o,94
63	7,38			2,89o	163,72
64	7,33				
65	7,32				
66	7,36				
67	7,39			3,836	179,o3
68	7,3o	1o9,5	2o,65	4,169	152,85
69	7,29	99,5	24,25	3,811	172,16
7o	7,24	1o4,5	29	2,967	176,25
71	7,34	1o5,5	2o,4		
72	7,38	98,5	19,5		
81	7,17	113,5	26,5		
82	7,37	93,5	25,5		
84	7,32	1o4	33,5		
85	7,2o	99	32	3,146	168,33
86	7,21	1o4	26,25	2,557	153,98
87	7,24	1o2	24,5	3,o43	165,72
88	7,26	1oo	21,25	3,376	156,85
89	7,35	95	29	3,146	148,45
9o	7,25	112,5	3o,5	2,6o9	156,85
91	7,26	1o9	3o,75	3,o18	
92	7,35	112,5	2o	2,916	151,89
93	7,23	1o5,5	27,75	2,839	164,38

Tab. I A: Fortsetzung

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
94	7,24	123,5	26	3,785	156,85
95	7,33	95	25	3,12o	158,2o
96	7,35	87,5	22	2,468	151,o2
97	7,3o	92	24,75	2,813	154,24
98	7,38	69,5	25	2,788	154,2o
$\bar{x}$	7,31	1o2,6	24,5	3,o86	159,48
	±o,o1	± 1,6	± o,8	±o,o78	± 1,25
n	62	54	55	4o	39

Beatmung 10 % CO_2 + 90 % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
33	6,98	215	82		
37	6,98	365	1o2	2,378	156,15
39	6,9o	5o5	84	2,557	167,33
4o	6,78	46o	115	2,4o4	166,16
41	6,95	435	132,5	5,9o8	153,o2
42				3,836	161,o3
43	6,69	471,5	122,5		
44	6,84	31o	78		
45	6,98	36o	95		
46	6,91	385	71,5		
47	6,93	4o5	62,5		
5o	6,88	35o	97,5		
52	6,86	44o	79,25		
54	6,83	252,5	97		
55	6,94				
56		442,5	92		
57	6,9o	4o7,5	143,5		
59	6,89	4o7,5	125,5		
$\bar{x}$	6,89	388,2	98,7	3,417	16o,74
	±o,o2	± 19,6	± 5,8	±o,679	± 2,77
n	16	16	16	5	5

Tab. I A: Fortsetzung

Beatmung 2o % CO_2 + 8o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
33	6,89	155,5	147,5		
34	6,83	217,5	122,5	8,oo5	158,24
36	6,42	337,5	19o	6,892	165,85
37	6,72	245	197,5	5,o64	15o,5o
38				6,496	147,45
39	6,7o	445	145		
4o	6,6o	38o	187,5	9,oo2	16o,76
41	6,5o	4o2,5	165	4,297	152,2o
42				4,744	16o,33
43	6,59	44o	13o	6,o48	149,72
44	6,69	377,5	13o		
45	6,83	34o	15o		
46	6,67	325	152,5		
47	6,75	362,5	94,5		
5o	6,71	32o	138		
52	6,68	377,5	157,5		
54	6,7o	195	165		
55	6,69			7,238	157,72
56	6,63	392,5	182		
57	6,73	35o	2oo		
58	6,63	27o	2oo		
59	6,75	31o	197,5		
$\bar{x}$	6,68	333,8	16o,6	6,421	155,86
	∓o,o2	∓ 18,2	∓ 7,o	∓o,519	∓ 2,o5
n	2o	19	19	9	9

Tab. I A: Fortsetzung

Beatmung 3o % CO_2 + 7o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
32	6,61	32o	>2oo	6,726	
34	6,66	237,5	182,5		
35	6,47	295	19o	4,o66	152,85
37	6,47	2o2,5	>2oo	5,524	15o,5o
38				4,297	152,5o
39	6,56	415	193,5	3,913	173,29
4o	6,33	282,5	174		
42				4,o66	164,46
43	6,49	365	145		
44	6,6o	34o	145		
45	6,75	335	2oo		
47	6,61	342,5	145		
49	6,68	335	165		
51	6,55	322,5	>2oo	4,629	154,15
52	6,61	367,5	194,5		
53	6,53	34o	16o		
54	6,61	16o	>2oo	2,992	158,76
55	6,55				
56	6,51	337,5	>2oo	5,o13	143,1o
58	6,62	295	>2oo		
$\bar{x}$	6,57 ± o,o2	311,3 ± 15,2	*)	4,581 ± o,359	156,2o ± 3,27
n	18	17	17	9	8

Tab. I A: Fortsetzung

*) Mittelwert konnte nicht berechnet werden.

Beatmung 4o % CO_2 + 6o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
33	6,6o	93	>2oo		
37	6,45	18o	>2oo	4,297	151,8o
39	6,49	362,5	>2oo		
43	6,4o	345	177,5	4,169	154,28
44	6,54	3oo	157,5	2,o69	142,32
45	6,63	315	>2oo		
47	6,56	282,5	>2oo		
49	6,6o	245	>2oo		
51	6,49	25o	>2oo		
52	6,45	33o	>2oo		
53			>2oo		
55	6,45				
57	6,55	28o	>2oo	3,35o	164,o7
59	6,59	27o	>2oo		
$\bar{x}$	6,52 ± o,o2	271,1 ± 21,6	>2oo	3,721 ± o,3o2	153,12 ± 4,47
n	13	12	13	4	4

Tab. I A: Fortsetzung

Beatmung 5o % CO_2 + 5o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
34	6,55	185	>2oo		
35	6,31	16o	>2oo	2,o71	16o,59
37	6,37	15o	>2oo	3,529	154,41
43	6,34	285	195		
44	6,46	227,5	167,5	2,583	133,88
45	6,5o	267,5	>2oo		
59	6,45	235	>2oo		
$\bar{x}$	6,42	215,7	>2oo	2,728	149,63
	±o,o3	± 19,7		±o,427	± 8,o7
n	7	7	7	3	3

Raumluft-Beatmung nach CO_2-Beatmung

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
35				1,752	159,59
39				6,112	17o,99
4o	6,89	88,5	18,75	2,327	163,o7
43				4,834	15o,24
51	7,31	91,5	37,5		
53	7,14	121,5	28,5		
56	7,o7	135,5	18,35		
58	7,22	132	3o		
59	7,14	118,5	35,5		
$\bar{x}$	7,13	114,6	28,1	3,756	16o,97
	±o,o6	± 8,2	± 3,3	±1,o32	± 4,3o
n	6	6	6	4	4

Tab. I A: Fortsetzung

"recovery": 4o % CO_2 + 6o % O_2 nach 15 Minuten

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
61	6,59	212,5	>2oo		
62	6,64	222,5			
63	6,39				
64	6,52				
65	6,52				
66	6,53				
67	6,52				
68	6,53	35o	>2oo		
69		34o	>2oo		
7o	6,59	38o	>2oo		
71	6,56	4oo	>2oo		
72	6,53	322,5	>2oo		
$\bar{x}$	6,54	318,2	>2oo		
	∓o,o2	∓ 27,7			
n	11	7	6		

"recovery": 4o % CO_2 + 6o % O_2 nach 3o Minuten

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
61	6,61	17o,5	>2oo		
62	6,59	227,5			
63	6,36				
64	6,48				
65	6,52				
66	6,51				
67	6,49				

Tab. I A: Fortsetzung

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
68	6,55	315	>2oo		
69		332,5	>2oo		
7o	6,57	375	>2oo		
71	6,53	4oo	>2oo		
72	6,52	285	>2oo		
$\bar{x}$	6,52 ∓o,o2	3oo,8 ∓ 3o,5	>2oo		
n	11	7	6		

"recovery": 4o % CO_2 + 6o % O_2 nach 45 Minuten

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
6o	6,36				
61	6,55	1o2	187,5	6,598	159,55
62	6,54	234		3,171	173,64
63				3,12o	163,55
64	6,46				
65	6,51				
66	6,49				
67	6,48			6,726	181,12
68	6,49	325	>2oo	4,8o8	154,76
69	6,49	31o	>2oo	4,655	175,81
7o	6,6o	322,5	>2oo	2,941	19o,69
71	6,51	385	>2oo		
72	6,52	29o	>2oo		
$\bar{x}$	6,5o ∓o,o2	281,2 ∓ 34,4	>2oo	4,574 ∓o,6o8	171,3o ∓ 4,8o
n	12	7	6	7	7

Tab. I A: Fortsetzung

15 Minuten Raumluftbeatmung nach CO_2 ("recovery")

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
63	6,92		
64	7,12		
65	7,11		
66	7,o8		
67	7,o1		
68	7,11	135	32
69	7,o6	122	37
71	7,o8	144	29,8
$\bar{x}$	7,o6	133,7	32,9
	∓o,o2	∓ 6,4	∓ 2,1
n	8	3	3

3o Minuten Raumluftbeatmung nach CO_2 ("recovery")

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
63	6,97		
64	7,15		
65	7,16		
66	7,1o		
67	7,o6		
68	7,15	134,5	25
69	7,12	121	3o
71	7,2o	14o	21,9
$\bar{x}$	7,11	131,8	25,6
	∓o,o2	∓ 5,6	∓ 2,4
n	8	3	3

Tab. I A: Fortsetzung

45 Minuten Raumluftbeatmung nach CO_2 ("recovery")

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
63	6,99				
64	7,15				
65	7,24				
66	7,15				
67	7,o8				
68	7,26	126	2o,25	3,197	188,43
69	7,16	123	26	2,89o	164,16
71	7,24	141,5	17,5	3,478	171,73
$\bar{x}$	7,16	13o,2	21,2	3,188	174,77
	±o,o3	± 5,7	± 2,5	±o,17o	± 7,17
n	8	3	3	3	3

Tab. I A: Fortsetzung

Ausgangswerte

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
24	7,25	3o	31,5
25	7,22	33	27,5
28	7,39	34	11
45	7,33	47	31,5
46	7,25	44,5	24
47	7,2o	48	33,5
48	7,2o	55,5	3o,5
49	7,25	48,5	25,5
5o	7,28	47,5	34
51	7,26	52	29
52	7,21	47,5	25
53	7,24	38	29,75
64	7,28		
65	7,25		
66	7,3o		
67	7,25		
69	7,22	4o,5	36
7o	7,2o	48,5	33
71	7,25	42,5	31,3
$\bar{x}$	7,25	43,8	28,9
	∓o,o1	∓ 1,9	∓ 1,6
n	19	15	15

Tab. II A: Cerebralvenöse Blutgase (pO_2 und pCO_2 in mm Hg) jeweils zu Beginn der Experimente und unter Hypercapnie- und "recovery"-Bedingungen.

Beatmung 3o % CO_2 + 7o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
51	6,61	177,5	>2oo

Beatmung 4o % CO_2 + 6o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
47	6,53	185	18o
49	6,53	17o	>2oo
52	6,48	132,5	>2oo
$\bar{x}$	6,51 $\pm$o,o2	162,5 $\pm$ 15,6	>2oo
n	3	3	3

Beatmung 5o % CO_2 + 5o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
45	6,43	86,5	>2oo

Tab. II A: Fortsetzung

"recovery": 4o % CO_2 + 6o % O_2 nach 45 Minuten

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
64	6,48		
65	6,52		
66	6,44		
67	6,47		
69	6,53	215	>2oo
7o	6,51	142,5	>2oo
71	6,49	74	>2oo
$\bar{x}$	6,49 ∓o,o1	143,8 ∓ 4o,7	>2oo
n	7	3	3

45 Minuten Raumluftbeatmung nach CO_2 ("recovery")

Nr.	pH	pO_2	pCO_2
64	7,o7		
65	7,2o		
66	6,98		
69	7,12	49	34
71	7,11	33	36,5
$\bar{x}$	7,1o ∓o,o4	41,o	35,2
n	5	2	2

Tab. II A: Fortsetzung

Ausgangswerte

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
24	7,5o	82	18,35	2,583	16o,68
28		76	11,4	2,6o9	168,33
29				2,557	16o,76
3o	7,44	82,5	24,3		
32	7,2o	78,5	41	2,8oo	171,81
33	7,27	53	24	2,711	164,51
34		82	22	2,66o	168,99
35	7,58	92,5	15,5	2,583	158,59
36	7,46	111	33	2,634	17o,25
37	7,34	91,5	22	2,519	163,11
38				2,353	156,76
39	7,47	95,5	28	3,o69	166,77
4o	8,o2	85			
41	7,41	11o	28,5	2,6o9	156,2o
42	7,32	85	23,5	2,762	165,2o
43	7,42	88	25,5	2,5o6	153,59
44	7,44	69,5	24	2,583	153,67
45	7,49	75	24,5		
46	7,54	89	16,4		
47	7,41	93,5	21		
48	7,28	75,5	44		
51	7,4o	63,5	23	2,839	162,42
52	7,42	74	19,5	2,455	164,51
53	7,48	62,5	19,75	2,864	179,38
54	7,42	77,5	18,25	2,43o	166,77
55	7,4o			2,481	163,98
56	7,61	98,5	15,6	2,353	151,37
57	7,58	86,5	23	2,481	159,89

Tab. III A: Liquorgase (pO_2 und pCO_2 in mm Hg) und Elektrolyt-Konzentration (in mÄq/l) jeweils zu Beginn der Experimente und unter Hypercapnie- und "recovery"-Bedingungen

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
58	7,4o	7o,5	23,7		
59	7,52	72,5	21,7		
6o	7,47			2,225	166,25
61	7,46	79	21	2,43o	155,37
62	7,63			2,455	172,16
63	7,5o			2,455	158,15
64	7,45			2,583	147,63
65	7,4o			2,685	15o,5o
66	7,43			2,557	156,68
67	7,39			2,711	173,81
68	7,39	6o,5	21	2,634	159,29
69	7,46	67	25,75	2,711	172,51
7o	7,49	63	25	2,4o4	167,38
71	7,49	49,5	2o,5	2,276	175,29
72	7,48	76	21,5	3,197	185,56
83	7,46	69	22		
84	7,41	99	29	2,66o	16o,94
85	7,58	93,5	15,75	2,788	177,9o
86	7,32	97,5	21	2,583	167,46
87	7,52	1o4,5	18,25		
88	7,45	79,5	18,25	2,762	163,11
89	7,37	44,5	3o,75	2,532	154,41
9o	7,33	89,5	28,25	2,455	164,42
91	7,35	78	32,5	2,519	161,16
92	7,38	87	23	2,5o6	16o,2o
93	7,41	1oo	22,5	2,353	168,16
94	7,42	116	17,5	2,621	165,77

Tab. III A: Fortsetzung

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
95	7,42	77	19,25	2,762	165,55
96	7,44	85	14	2,66o	157,76
97	7,49	89	21,5	2,583	172,33
98	7,51	84	24,5	2,711	157,11
$\bar{x}$	7,45 ∓o,o2	81,1 ∓ 2,2	23,o ∓ o,9	2,597 ∓o,o26	163,76 ∓ 1,12
n	55	49	48	49	49

Beatmung 2o % CO_2 + 8o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
4o	6,78	214,5	11o	3,6o6	169,51

Beatmung 3o % CO_2 + 7o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
32	6,81	148,5	148,5		158,15
38				3,133	162,24
42				3,913	169,12
51	6,82	215	175	4,552	163,37
54	7,o9	1o6,5	143,5		
56	6,77	156	149,5	3,734	153,63
58	7,o5	16o	175		
$\bar{x}$	6,91 ∓o,o7	157,2 ∓ 17,3	158,3 ∓ 6,9	3,833 ∓o,292	161,3o ∓ 2,6o
n	5	5	5	4	5

Tab. III A: Fortsetzung

Beatmung 4o % CO_2 + 6o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
33	6,75	73	>2oo	4,o41	178,6o
47		153	127,5		
49		136,5	162,5		
52	6,79	165	159		
55	6,62			3,811	172,94
57	7,o6	133	169	4,322	169,72
59	6,69		>2oo		
$\bar{x}$	6,78 ± o,o8	132,1 ± 15,9	*)	4,o58 ± o,148	173,75 ± 2,59
n	5	5	6	3	3

Beatmung 5o % CO_2 + 5o % O_2

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
34	6,75	123	>2oo	4,783	172,25
35		82	185		
37	6,64	122,5	>2oo	4,5o1	166,42
43	6,59	257,5	13o	4,169	158,63
44	6,77	141	122,5	4,245	157,98
45	6,72	135,5	>2oo		
$\bar{x}$	6,69 ± o,o3	143,6 ± 24,3	*)	4,424 ± o,139	163,82 ± 3,4o
n	5	6	6	4	4

Tab. III A: Fortsetzung

*) Mittelwert konnte nicht berechnet werden.

"recovery": 4o % CO_2 + 6o % O_2 nach 45 Minuten

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
6o	6,57			2,711	158,33
62	6,77	185		4,194	169,29
63	6,55			4,o66	165,55
64	6,62			4,629	156,o7
65	6,65			4,45o	
66	6,8o			3,964	168,94
67	6,68			4,5o1	216,79
68	6,84	16o,5	196,5	3,657	152,24
72	6,74	148	>2oo	4,578	191,3o
$\bar{x}$	6,69	144,2	>2oo	4,o77	172,71
	±o,o3	± 11,7		±o,153	± 5,49
n	9	3	2	9	8

45 Minuten Raumluftbeatmung nach CO_2 ("recovery")

Nr.	pH	pO_2	pCO_2	K^+	Na^+
64	7,5o			2,557	152,59
65	7,6o				
66	7,38			2,353	163,98
67	7,39			2,711	188,6o
68	7,52	61,5	27	2,378	153,54
72	7,29	65	37,5		
$\bar{x}$	7,45	63,2	32,2	2,45o	164,68
	±o,o5			±o,o84	± 8,38
n	6	2	2	4	4

Tab. III A: Fortsetzung

Ausgangswerte

Nr.	arteriell Vol. %	c.venös Vol. %	$AVDO_2$ Vol. %	O_2-Util. %	ΔpO_2 mm Hg
12	11,2o	5,oo	4,37	39,o2	
14	14,1o	6,3o	6,8o	48,27	
15	12,6o	5,6o	7,3o	57,94	
18	14,76	6,57	6,86	53,25	
19	11,2o	5,oo	6,8o	6o,71	
21	12,1o	5,4o	6,3o	52,o7	
22	11,7o	5,2o	6,9o	58,97	
24	12,oo	5,4o	7,2o	6o,oo	61,5
25					73,5
28	12,18	4,4o	6,84	5o,59	4o
45	13,1o	6,3o	6,8o	51,91	48
46					66,5
47	13,1o	5,8o	7,3o	55,72	41
48	11,3o	5,oo	5,9o	52,21	55
49	11,6o	4,4o	7,2o	62,o7	5o,5
5o					48
51	13,1o	6,3o	6,8o	51,91	6o,5
52	13,4o	5,4o	8,oo	59,7o	67,5
53	12,65	6,25	6,4o	5o,59	52,5
64	14,61	5,83	8,78	6o,o9	
65	15,19	6,86	8,33	54,84	
66	13,28	5,39	7,89	59,41	
67	15,19	7,35	7,84	51,61	
69	11,18	3,92	7,26	64,94	59
7o	12,25	5,86	6,39	52,16	56
71	11,66	5,83	5,83	5o,oo	63

Tab. IV A: Sauerstoffgehalt im arteriellen und cerebralvenösen Blut, $AVDO_2$ in Vol. % und mm Hg (ΔpO_2) sowie Sauerstoffutilisation jeweils zu Beginn der Experimente und unter Hypercapnie- und "recovery"-Bedingungen.

Nr.	arteriell Vol. %	c.venös Vol. %	$AVDO_2$ Vol. %	O_2-Util. %	ΔpO_2 mm Hg
73	13,44	7,68	5,76	42,86	
74	12,56	5,8o	6,76	53,82	
75	11,o6	2,41	8,65	78,21	
77	11,59	8,21	3,38	29,16	
78	11,52	4,32	7,2o	62,5o	
79	1o,63	3,85	6,78	63,78	
$\bar{x}$	12,56 ± o,24	5,57 ± o,22	6,85 ± o,21	54,77 ± 1,65	
n	29	29	29	29	

Beatmung 3o % CO_2 + 7o % O_2

Nr.	arteriell Vol. %	c.venös Vol. %	$AVDO_2$ Vol. %	O_2-Util. %	ΔpO_2 mm Hg
51	1o,2o	6,8o	3,4o	33,33	145

Beatmung 4o % CO_2 + 6o % O_2

Nr.	arteriell Vol. %	c.venös Vol. %	$AVDO_2$ Vol. %	O_2-Util. %	ΔpO_2 mm Hg
47	12,1o	8,7o	3,4o	28,1o	97,5
49	1o,7o	3,4o	7,3o	68,22	7o
52	11,oo	2,4o	8,6o	78,18	197,5

Beatmung 5o % CO_2 + 5o % O_2

Nr.	arteriell Vol. %	c.venös Vol. %	$AVDO_2$ Vol. %	O_2-Util. %	ΔpO_2 mm Hg
45	11,7o	2,9o	8,8o	75,21	181

Tab. IV A: Fortsetzung

"recovery": 45 Minuten 4o % CO_2 + 6o % O_2

Nr.	arteriell Vol. %	c.venös Vol. %	$AVDO_2$ Vol. %	O_2-Util. %	ΔpO_2 mm Hg
64	15,o4	3,97	11,o7	73,6o	
65	11,69	9,27	2,42	2o,7o	
66	11,71	4,88	6,83	58,33	
67	16,o4	1o,18	5,86	36,53	
69	9,7o	7,76	1,94	2o,oo	95
7o	11,22	9,27	1,95	17,38	18o
71	12,15	3,89	8,26	67,98	311
73	13,44	6,72	6,72	5o,oo	
74	1o,58	6,73	3,85	36,39	
75	12,43	1,43	11,oo	88,49	
77	12,96	1o,56	2,4o	18,52	
79	11,34	1,92	9,62	84,83	
45 Minuten Raumluftbeatmung nach CO_2 ("recovery")					
64	9,72	o,97	8,75	9o,o2	
65	11,22	3,9o	7,32	65,24	
66	12,64	3,89	8,75	69,22	
69	9,22	2,91	6,31	68,44	74
71	8,82	1,95	6,87	77,89	1o8,5
73	12,o3	3,37	8,66	71,99	
74	12,o3	5,29	6,74	56,o3	
75	1o,o4	4,78	5,26	52,39	
77	11,52	7,2o	4,32	37,5o	

Tab. IV A: Fortsetzung

Lebenslauf

Am 12. März 1945 wurde ich, Ursula Schindler, geb. Gehr, in Entringen als Tochter des Gewerbelehrers Otto Gehr und seiner Ehefrau Lydia geboren. Nach dem Besuch der Volksschule (1951-1955) und des Wildermuth-Gymnasiums in Tübingen (1955-1964) legte ich am 15. Februar 1964 die Reifeprüfung ab.
Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Physiologischen Chemie und Biochemie an der Universität Tübingen. Nach bestandenem Vordiplom (Teil I: 12. April 1965; Teil II: 17. Oktober 1967) fertigte ich meine Diplomarbeit im Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen an. Die Diplomprüfung bestand ich am 6.11.197o.
Am 11.7.197o heiratete ich den Diplom-Biochemiker Peter Schindler.

Die vorliegende Dissertation wurde am Physiologischen Institut I der Universität Tübingen unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. E. Betz in der Zeit von November 197o bis Juni 1973 durchgeführt.

Meine akademischen Lehrer waren:

A. Anderer, E. Bayer, E. Betz, K. Brecht,
E. Buddecke, W. Bues, U. Feine, W. Frank,
A. Gierer, A. Grahle, W. Graumann, K.G. Grell,
M. Hanack, H. Hillmann, E. Kallee, G. Kortüm,
H. Krüger, H. Mauser, H. Metzner, K. Mörike,
E. Müller, P. Pauschinger, H. Remmer, W. Rüdorff,
H.-D. Schlumberger, F. Schneider, W. Schweizer,
B. Schwemmle, W. Seyffert, E. Stumpp, G. Weitzel,
H. Wenck, U. Weser, H. Zähner.